

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (ppm)				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
W-1 GLP	魚類 急性毒性試験 原体	コイ	10	半止水式	23.3 ~24.0	>0.629*	0.538*	0.527*	0.527*	(2003年)	A- 97
W-2 GLP	魚類 急性毒性試験 原体	ニジマス	30	流水式	10.7 ~12.7	>0.33*	>0.33*	>0.33*	>0.33*	(1994年)	A- 98
W-3 GLP	魚類 急性毒性試験 原体	ブルーギル サンフィッシュ	30	流水式	21.0 ~23.0	>0.33*	>0.33*	>0.33*	>0.33*	(1994年)	A- 99
W-4 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	半止水式	20.2 ~20.6	0.94*	0.80*	—	—	(2008年)	A- 100
W-5 GLP	藻類 生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1 × 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	24.2 ~26.0	EbC ₅₀ (0-72h) : >0.40* ErC ₅₀ (24-48h) : >0.40* ErC ₅₀ (0-72h) : >0.40*				(1996年)	A- 101
W-6	魚類 急性毒性試験 粉剤DL(1.5%)	コイ	10	止水式	22~23	>2790	>2790	>2790	>2790	(1981年)	A- 102
W-7 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粉剤DL(1.5%)	オオミジンコ	20	止水式	19.7 ~20.7	>160	68	—	—	(2005年)	A- 103
W-8 GLP	藻類 生長阻害試験 粉剤DL(1.5%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	0.7 × 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.6~ 23.5	EbC ₅₀ (0-72h) : >1000 ErC ₅₀ (24-48h) : >1000 ErC ₅₀ (48-72h) : >1000				(2005年)	A- 104
W-6	魚類 急性毒性試験 粒剤 (2.0%)	コイ	10	止水式	22~23	290	220	220	220	(1981年)	A- 105
	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粒剤(2.0%)	アプロードモンカット粒剤**の成績で代替									
	藻類 生長阻害試験 粒剤(2.0%)	アプロードモンカット粒剤**の成績で代替									
W-9	魚類 急性毒性試験 粒剤(6.0%)	コイ	10	止水式	20.2 ~20.5	>800	679	260	250	(1994年)	A- 106
W-10 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粒剤(6.0%)	オオミジンコ	20	止水式	19.6 ~20.3	>1000	509	—	—	(2005年)	A- 107
W-11 GLP	藻類 生長阻害試験 粒剤(6.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	0.7 × 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.9~ 24.7	EbC ₅₀ (0-72h) : 667.7 ErC ₅₀ (24-48h) : >1000 ErC ₅₀ (48-72h) : >1000				(2005年)	A- 108

* : 実測値に基づく値

** : アプロードモンカット粒剤は、プロフェジンを2%、フルトラニルを7%含有する混合剤である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (ppm)				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24時間	48時間	72時間	96時間		
W-12 GLP	魚類 急性毒性試験 フロアブル(20.0%)	コイ	10	止水式	20.2 ~21.4	>500	>500	>500	>500	(1997年)	A- 109
W-13 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 フロアブル(20.0%)	オオミジンコ	20	止水式	21.6	>300	>300	—	—	(1997年)	A- 110
W-14 GLP	藻類 生長阻害試験 フロアブル(20.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	0.7 × 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.2~ 23.1	EbC ₅₀ (0-72h) : 8.7 ErC ₅₀ (24-48h) : >486 ErC ₅₀ (24-72h) : >486				(2006年)	A- 111
W-6	魚類 急性毒性試験 水和剤(25.0%)	コイ	10	止水式	22~23	>283	200	200	188	(1981年)	A- 112
W-15 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 水和剤(25.0%)	オオミジンコ	20	止水式	19.7 ~20.3	>40	>40	—	—	(1994年)	A- 113
W-16 GLP	藻類 生長阻害試験 水和剤(25.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1 × 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	22.6 ~24.7	EbC ₅₀ (0-72h) : 689.8 ErC ₅₀ (24-48h) : >1000 ErC ₅₀ (24-72h) : >1000				(2004年)	A- 114
W-17	魚類 急性毒性試験 ゾル(40.0%)	コイ	10	止水式	23	>92.8	>92.8	>92.8	>92.8	(1983年)	A- 115
W-18 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ゾル(40.0%)	オオミジンコ	20	止水式	20.5 ~20.8	157.9	71.5	—	—	(2004年)	A- 116
W-19 GLP	藻類 生長阻害試験 ゾル(40.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	1 × 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	21.4 ~24.7	EbC ₅₀ (0-72h) : 97.7 ErC ₅₀ (24-48h) : 511.8 ErC ₅₀ (48-72h) : 310.4				(2004年)	A- 117

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1 水産動植物への影響に関する試験

1-1) 原体の魚類急性毒性試験

① コイを用いた急性毒性試験

(資料W-1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2003年

被験物質: ププロフェジン原体

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
 一群各 10 匹、体長: 4.6 ± 0.35 cm、体重: 1.1 ± 0.24 g (平均値 ± 標準偏差)

方法: 被験物質を *N, N*-ジメチルホルムアミド(DMF)に溶解して試験原液を調製し、脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 0.260、0.364、0.510、0.714 および 1.00 mg/l の試験液を調製した。助剤(DMF)の最終濃度は 0.1ml/l であった。試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露24、48、72および96時間後に観察した。試験は半止水式で行った。

試験水温: 23.3~24.0°C

結果:

試験濃度 (mg/l)	設定濃度	0.260、0.364、0.510、0.714、1.00	
	実測濃度	0.224、0.305、0.356、0.486、0.629	
LC ₅₀ (mg/l)* (95%信頼限界)	24h	>0.629	
	48h	0.538(0.486~0.629)	
	72h	0.527(0.356~0.629)	
	96h	0.527(0.356~0.629)	
NOEC(mg/l)*	0.224		
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/l)*	0.356		

*: 平均実測濃度に基づき算出

症状としては、平衡喪失、体幹の湾曲(前湾型)、体色暗化、狂奔、眼球突出、出血、嗜眠状態、活動度の低下および呼吸数の増加が観察された。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時および換水後では設定濃度に対して 66.6~92.6%、換水前および暴露終了時で 52.9~88.9%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

②ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料 W-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

被験物質: プロフェジン原体

供試生物: ニジマス (学名 *Oncorhynchus mykiss*)
一群各 30 頭 (幼魚、124 日齢)
体長: 5.8 ± 0.72 cm、体重: 3.149 ± 1.093 g (平均値 \pm 標準偏差)

方 法: 被験物質をアセトンに溶解して試験原液を調製し、井戸水と一定の割合で混合して設定濃度 0.45 mg/l の試験液を調製した。助剤(アセトン)の最終濃度は 0.1 ml/l であった。
試験液にニジマスを 96 時間暴露し、生死および症状を暴露 24、48、72 および 96 時間後に観察した。試験は流水式で行った。

試験水温: 10.7~12.7°C

結 果:

試験濃度 (mg/l)	設定濃度	0.45
	実測濃度	0.33
EC ₅₀ (mg/l)*	24h	>0.33
	48h	>0.33
	72h	>0.33
	96h	>0.33

*: 平均実測濃度に基づき算出

プロフェジン原体は本試験条件下でニジマスに対して毒性を示さない。
試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時で設定濃度に対して平均で 80%、暴露終了時で 77%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

③ブルーギルサンフィシュを用いた急性毒性試験

(資料W-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

被験物質: プロフェジン原体

供試生物: ブルーギルサンフィシュ (学名 *Lepomis macrochirus*)

一群各 30 頭 (当歳魚)

体長: 5.1±0.67 cm、体重: 4.412±1.955 g (平均値±標準偏差)

方法: 被験物質をアセトンに溶解して試験原液を調製し、井戸水と一定の割合で混合して設定濃度 0.45 mg/l の試験液を調製した。助剤(アセトン)の最終濃度は 0.1 ml/l であった。

試験液にブルーギルサンフィシュを 96 時間暴露し、生死および症状を暴露 24、48、72 および 96 時間後に観察した。試験は流水式で行った。

試験水温: 21.0~23.0°C

結果:

試験濃度 (mg/l)	設定濃度	0.45
	実測濃度	0.33
EC ₅₀ (mg/l)*	24h	>0.33
	48h	>0.33
	72h	>0.33
	96h	>0.33

*: 平均実測濃度に基づき算出

プロフェジン原体は本試験条件下でブルーギルサンフィシュに対して毒性を示さない。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時で設定濃度に対して平均で 78%、暴露終了時で 70%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1-2) 原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

被験物質: プロフェジン原体

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

方 法: 被験物質を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して試験原液を調製し、希釈水 (Elendt M7 培地) と一定の割合で混合して設定濃度 0.050、0.10、0.20、0.40、0.80、1.6 mg/l の試験液を調製した。助剤 (DMF) の最終濃度は 0.1 ml/l であった。試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 0、24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は半止水式で行った。

試験水温: 20.2~20.6°C

結 果:

試験濃度 (mg/l)	設定濃度	0.050、0.10、0.20、0.40、0.80、1.6	
	実測濃度	0.045、0.074、0.14、0.33、0.72、1.4	
EC ₅₀ (mg/l)*	24h	0.94	
	48h	0.80	
NOEC (mg/l)*	0.33		

*: 平均実測濃度に基づき算出

試験液を 24 時間毎に交換したものの被験物質濃度の減少 (設定値に対して 64.4%~98.4%) が認められた。

1-3) 原体の藻類生長阻害試験

(資料 W-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1996 年

被験物質: ププロフェジン原体

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* #1648)

初期濃度 1×10^4 cells/ml

方 法: 被験物質をアセトンに溶解し、AAP 培地で希釈し設定濃度 2.94 mg/l の試験液を調製した。助剤(アセトン)の最終濃度は 0.1 ml/l であった。
試験液に緑藻を 96 時間暴露し、細胞濃度を暴露 24、48、72 および 96 時間後に測定した。藻類の培養は $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で、白色蛍光ランプによる連続照明下(照度: 4300-4400 Lux)で行った。

培養温度: $24.2 \sim 26.0^\circ\text{C}$

結 果:

試験濃度 (mg/l)	設定濃度	2.94
	実測濃度	0.40
EbC ₅₀ (mg/l)*		(0~72h) >0.40
ErC ₅₀ (mg/l)*		(24~48h) >0.40 (48~72h) >0.40

*: 平均実測濃度により算出

ププロフェジン原体は本試験条件下で緑藻の生長に対して影響しないと考えられる。

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、暴露開始時で設定濃度に対して平均で 15%、暴露終了時で 12%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2-1)コイを用いた急性毒性試験

(資料W-6)

試験機関:

報告書作成年:1981年

被験物質: 粉剤 DL(1.5%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、体長:5.2 cm、体重:1.9 g

方 法: 被験物質を脱塩素した井戸水に加え設定濃度 750、980、1275、1650、2145 および 2790 mg/l の試験液を調製した。
試験液にコイを168時間暴露し、生死および症状を暴露3、6、24、48、72、96、120および168時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 22~23°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/l)	750、980、1275、1650、2145、2790	
LC ₅₀ (mg/l)	24 h	>2790
	48 h	>2790
	72 h	>2790
	96 h	>2790
NOEC(mg/l)	980	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/l)	1275	

中毒症状として反転および横転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2-2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: 粉剤 DL(1.5%)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方 法: 被験物質を調製水(NaHCO_3 2.3 mM、 CaSO_4 0.7 mM、 MgSO_4 1.0 mM、 KCl 0.1mM)に加え設定濃度 5.0、10、20、40、80 および 160 mg/ℓ の試験液を調製した。試験液にミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 19.7~20.7°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/ℓ)	5.0、10、20、40、80、160	
LC ₅₀ (mg/ℓ)	24 h	>160
	48 h	68
NOEC(mg/ℓ)	10	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2-3) 藻類生長阻害試験

(資料 W-8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質: 粉剤 DL(1.5%)

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)
初期濃度 0.7×10^4 cells/ml

方 法: 被験製剤を OECD 培地で希釈し設定濃度 31.3、62.5、125、250、500 および 1000 mg/l の試験液を調製した。
試験液に緑藻を接種後 96 時間培養し、細胞濃度を培養 24、48、72 および 96 時間後に測定した。藻類の培養は $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で、白色蛍光ランプによる連続照明下(照度: 4300-4400 Lux)で行った。

培養温度: $22.6 \sim 23.5^\circ\text{C}$

結 果:

試験濃度(設定値) (mg/l)	31.3、62.5、125、250、500、1000
Eb ₅₀ (mg/l)	(0~72h) >1000
Er ₅₀ (mg/l)	(24~48h) >1000 (48~72h) >1000
NOEbC(mg/l)	<31.3
NOErC(mg/l)	1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3-1)コイを用いた急性毒性試験

(資料W-6)

試験機関:

報告書作成年:1981年

被験物質: 粒剤(2.0%)

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、体長:5.2 cm、体重:1.9 g

方法: 被験物質を脱塩素した井戸水に加え設定濃度 115、150、195、255、335、435 および 565 mg/l の試験液を調製した。
試験液にコイを168時間暴露し、生死および症状を暴露 1、3、6、24、48、72、96、120および168時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 22~23°C

結果:

試験濃度(設定値)(mg/l)	115、150、195、255、335、435、565	
LC ₅₀ (mg/l)	24 h	290
	48 h	220
	72 h	220
	96 h	220
NOEC(mg/l)	<115	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/l)	150	

中毒症状として反転および横転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4-1)コイを用いた急性毒性試験

(資料W-9)

試験機関:

報告書作成年:1994年

被験物質: 粒剤(6.0%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、体長: 5.4±0.25 cm、体重: 2.02±0.47 g

方 法: 被験物質を飼育水に加え設定濃度 216、280、364、473、615 および 800 mg/ℓ の試験液を調製した。
試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露 1、3、6、24、48、72および96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.2~20.5°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/ℓ)	216、280、364、473、615、800	
LC ₅₀ (mg/ℓ)	24 h	>800
	48 h	679
	72 h	260
	96 h	250
NOEC(mg/ℓ)	<216	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/ℓ)	216	

中毒症状として眼球突出、体色黒化および横転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4-2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

被験物質: 粒剤(6.0%)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方 法: 被験物質を調製水(NaHCO₃ 2.3 mM、CaSO₄ 0.7 mM、MgSO₄ 1.0 mM、KCl 0.1mM)に加え設定濃度 31.25、62.5、125、250、500 および 1000 mg/ℓ の試験液を調製した。
試験液にミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 19.6~20.3°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/ℓ)	31.25、62.5、125、250、500、1000	
LC ₅₀ (mg/ℓ)	24 h	>1000
	48 h	509
NOEC(mg/ℓ)	62.5	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4-3)藻類生長阻害試験

(資料 W-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

被験物質: 粒剤(6.0%)

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)
初期濃度 0.7×10^4 cells/ml

方 法: 被験製剤を OECD 培地で希釈し設定濃度 31.3、62.5、125、250、500 および 1000 mg/l の試験液を調製した。
試験液に緑藻を接種後 72 時間培養し、細胞濃度を培養 24、48 および 72 時間後に測定した。藻類の培養は $23 \pm 2^\circ\text{C}$ で、白色蛍光ランプによる連続照明下(照度: 4300-4400 Lux)で行った。

培養温度: 22.9~24.7°C

結 果:

試験濃度(設定値) (mg/l)	31.3、62.5、125、250、500、1000
EbC ₅₀ (mg/l)	(0~72h) 667.7
ErC ₅₀ (mg/l)	(24~48h) >1000 (48~72h) >1000
NOEbC(mg/l)	31.3
NOErC(mg/l)	31.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5-1)コイを用いた急性毒性試験

(資料W-12)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:1997年

被験物質: フロアブル(20.0%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、体長: 4.74±0.32 cm、体重: 1.29±0.17 g

方 法: 被験物質を飼育水に加え設定濃度 47.6、85.0、154、277 および 500 mg/l の試験液を調製した。
試験液にコイを96時間暴露し、生死および症状を暴露 24、48、72および96時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.2~21.4°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/l)	47.6、85.0、154、277、500	
LC ₅₀ (mg/l)	24 h	>500
	48 h	>500
	72 h	>500
	96 h	>500
NOEC(mg/l)	>500	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/l)	500	

中毒症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5-2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1997 年

被験物質: フロアブル(20.0%)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方 法: 被験物質を調製水(NaHCO_3 2.3 mM、 CaSO_4 0.7 mM、 MgSO_4 1.0 mM、 KCl 0.1mM)に加え設定濃度 28.6、45.8、73.2、117、188 および 300 mg/ℓ の試験液を調製した。
試験液にミジンコを 48 時間暴露し、暴露 3、24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 21.6°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/ℓ)	28.6、45.8、73.2、117、188、300	
EC ₅₀ (mg/ℓ)	24 h	>300
	48 h	>300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5-3)藻類生長阻害試験

(資料 W-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2006年

被験物質: フロアブル(20.0%)

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)

初期濃度 0.7×10^4 cells/ml

方 法: 被験製剤を OECD 培地で希釈し設定濃度 2.0、6.0、18、54 および 162 mg/l の試験液を調製した。

試験液に緑藻を接種後 72 時間培養し、細胞濃度を培養 24、48 および 72 時間後に測定した。藻類の培養は、白色蛍光ランプによる連続照明下(照度:4510~5450 Lux)で行った。

培養温度: 22.2~23.1°C

結 果:

試験濃度(設定値) (mg/l)	2.0、6.0、18、54、162、486
EbC ₅₀ (mg/l)	(0~72h) 8.7
ErC ₅₀ (mg/l)	(24~48h) >486 (24~72h) >486
NOEbC(mg/l)	< 2.0
NOErC(mg/l)	486

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6-1)コイを用いた急性毒性試験

(資料W-6)

試験機関:

報告書作成年:1981年

被験物質: 水和剤(25.0%)

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、体長:5.2 cm、体重:1.9 g

方 法: 被験物質を脱塩素した井戸水に加え設定濃度 129、168、218 および 283 mg/l の試験液を調製した。
試験液にコイを168時間暴露し、生死および症状を暴露 1、3、6、24、48、72、96、120および168時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 22~23°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/l)	129、168、218、283	
LC ₅₀ (mg/l)	24 h	>283
	48 h	200
	72 h	200
	96 h	188
NOEC(mg/l)	<129	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/l)	<129	

中毒症状として反転および横転が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6-2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

被験物質: 水和剤(25.0%)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方 法: 10 mg/l の原液水溶液を希釈水(Se およびビタミン B12 を補ったブレンド水 No. 3)に希釈し、設定濃度 0.625、1.25、2.5、5 および 10 mg/l(製剤換算 2.5、5、10、20 および 40 mg/l)の試験液を調製した。
試験液にミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 19.7~20.3°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/l)	2.5、5、10、20、40	
EC ₅₀ (mg/l)	24 h	>40
	48 h	>40

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6-3)藻類生長阻害試験

(資料 W-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2004 年

被験物質: 水和剤(25.0%)

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)
初期濃度 1×10^4 cells/ml

方 法: 被験製剤を OECD 培地で希釈し設定濃度 31.3、62.5、125、250、500 および 1000 mg/l の試験液を調製した。
試験液に緑藻を接種後 72 時間培養し、細胞濃度を培養 24、48 および 72 時間後に測定した。藻類の培養は、白色蛍光ランプによる連続照明下(照度:3520-4300 Lux)で行った。

培養温度: 22.6~24.7°C

結 果:

試験濃度(設定値) (mg/l)	31.3、62.5、125、250、500、1000
EbC ₅₀ (mg/l)	(0~72h) 689.8
ErC ₅₀ (mg/l)	(24~48h) >1000 (24~72h) >1000
NOEbC(mg/l)	250
NOErC(mg/l)	1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7-1)コイを用いた急性毒性試験

(資料W-17)

試験機関：
報告書作成年：1983年

被験物質： ゾル(40.0%)

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)
一群各 10 匹、平均体長：4.6 cm、平均体重：1.25 g

方 法： 被験物質を脱塩素井戸水に加え設定濃度 25、32.5、42.3、54.9、71.4 および 92.8 mg/l の試験液を調製した。
試験液にコイを168時間暴露し、生死および症状を暴露 1、3、6、24、48、72、96、120および168時間後に観察した。試験は止水式で行った。

試験水温： 23°C

結 果：

試験濃度(設定値)(mg/l)	25、32.5、42.3、54.9、71.4、92.8	
LC ₅₀ (mg/l)	24 h	>92.8
	48 h	>92.8
	72 h	>92.8
	96h	>92.8
NOEC(mg/l)	25	
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/l)	32.5	

中毒症状として自発運動の抑制が認められ活動が緩慢となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7-2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

被験物質: ソル(40.0%)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方 法: 被験物質を調製水(NaHCO₃ 2.3 mM、CaSO₄ 0.7 mM、MgSO₄ 1.0 mM、KCl 0.1mM)に加え設定濃度 12.5、25.0、50.0、100、200、400 および 800 mg/ℓ の試験液を調製した。
試験液にミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 および 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 20.5~20.8°C

結 果:

試験濃度(設定値)(mg/ℓ)	12.5、25.0、50.0、100、200、400、800	
LC ₅₀ (mg/ℓ)	24 h	157.9
	48 h	71.5
NOEC(mg/ℓ)	12.5	

7-3)藻類生長阻害試験

(資料 W-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2004 年

被験物質: ソル(40.0%)

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662)
初期濃度 1×10^4 cells/ml

方 法: 被験製剤を OECD 培地で希釈し設定濃度 31.3、62.5、125、250、500 および 1000 mg/l の試験液を調製した。
試験液に緑藻を接種後 72 時間培養し、細胞濃度を培養 24、48 および 72 時間後に測定した。藻類の培養は、白色蛍光ランプによる連続照明下(照度: 3490-4630 Lux)で行った。

培養温度: 21.4~24.7°C

結 果:

試験濃度(設定値) (mg/l)	31.3、62.5、125、250、500、1000
EbC ₅₀ (mg/l)	(0~72h) 97.7
ErC ₅₀ (mg/l)	(24~48h) 511.8 (48~72h) 310.4
NOEbC(mg/l)	<31.3
NOErC(mg/l)	62.5

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ・蚕・天敵に対する影響

No.	供試生物	一試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
1	セイヨウ ミツバチ	10 頭 3 連制	水和剤 (25.0%)	[虫体散布]1000,2000ppm 希釈液を供試虫に散布し、2 日後まで死亡を調査。	2 日後の死虫率: 3~7% (影響は小さい)	(1978年)
2	カイコ 夏蚕期(日 89×支 89) 晩秋蚕期(深 山×玲光)	50 頭 2 連制		4 齢起蚕の所定日数前(夏蚕期では 0、5、6、11 日前、晩秋蚕期では 0、3、6、11 日前)に 1000 倍希釈液を 120ℓ/10a 相当量散布し、4 齢から上簇まで連続給与した。	夏蚕期、晩秋蚕期ともに当日散布でも中毒症状はみられず、死亡数も対照区と同等であった。	(1975 年)
3	カイコ (春嶺×鐘月)	20 頭 3 連制		[飼料浸漬]1000,2000ppm 希釈液に桑葉を浸漬し、15 日まで死亡を調査。	15 日後の死亡数: 1~3 頭 (影響は小さい)	(1977 年)
4	カイコ 夏蚕期(春嶺 ×鐘月) 晩秋蚕期 (利・根× 秀・水)	50 頭 2 連制		4 齢起蚕の所定日数前(夏蚕期では 0、5、10、15 日前、晩秋蚕期では直前、0、1、3 日前)に 1000 倍希釈液を 120ℓ/10a 相当量散布し、4 齢から上簇まで連続給与した。	夏蚕期、晩秋蚕期ともに当日散布でも中毒症状はみられず、死亡数も対照区と同等であった。	(1982 年)
5	カイコ (春嶺×鐘月)	1 区 100 頭	ゾル (40.0%)	桑に微量散布器で 40 倍の 30ℓ/ha を散布し、当日および 4 日後の処理葉を切り取ってカイコに与え、2 齢に至るまで調査した。	散布当日の死亡数: 0~3 頭 4 日後の死亡数:0 頭	(1983 年)
6	チリ カブリダニ	50 卵 反復なし	水和剤 (25.0%)	[卵散布]インゲンマ葉に産下された卵に 1000 倍希釈液を散布した。5 日後に孵化率、12 日後に成虫数を調査。	5 日後の死卵率: 4%(補正) (影響は小さい)	(1980,1981 年)
		89 頭 反復なし		[虫体散布]供試虫に 500 倍希釈液を散布した。3 日後に死亡を調査後、生・死虫を除き、産下された卵の発育を 6 日後に調査した。	3 日後の死虫率: 2.2%(補正) 6 日後の卵発育率: 100% (影響は小さい)	
		43 頭 反復なし		[虫体散布]供試虫に 1000 倍希釈液を散布し、4 日後に死亡を調査。	4 日後の死虫率: 0% (影響なし)	
7	ケナガ カブリダニ	50 卵 反復なし	水和剤 (25.0%)	[卵散布]インゲンマ葉に産下された卵に 1000 倍液を散布した。5 日後に孵化率、12 日後に成虫数を調査。	3 日後の死虫率: 5.9%(補正) 6 日後の卵発育率: 100% (影響は小さい)	(1980,1981 年)
		71 頭 反復なし		[虫体散布]供試虫に 500 倍希釈液を散布した。3 日後に死亡を調査後、生・死虫を除き、産下された卵の発育を 6 日後に調査。	3 日後の死虫率: 5.9%(補正) 6 日後の卵発育率: 100% (影響は小さい)	
		41 頭 反復なし		[虫体散布]供試虫に 1000 倍希釈液を散布し、4 日後に死亡を調査。	4 日後の死虫率: 0% (影響なし)	
8	キアシクロ ヒメテントウ	12 頭 反復なし		[飼料浸漬]1000 倍希釈液にミカンハダニの寄生したレモン葉を浸漬した。風乾後、供試虫を接種し、6 日後まで死亡を調査。	6 日後の生存率: 100% (影響なし)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1) ミツバチ・蚕・天敵に対する影響(続き)

No.	供試生物	一試験区 当たりの 供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
9	ハネカクシ の一種	27 頭 反復なし	水和剤 (25.0%)	[飼料浸漬]1000 倍希釈液にミカンハダニの寄生したレモン葉を浸漬した。風乾後、供試虫を接種し、6 日後まで死亡を調査。	6 日後の生存率: 100%(補正) (影響なし)	(1980,1981 年)
10	ニセラーゴ カブリダニ	51 頭 反復なし		[虫体散布]ミカンハダニの寄生したレモン葉に供試虫を接種し、1000 倍希釈液を散布した。2 日後に死亡および産卵数を調査した。成虫を取り除き、6 日後に産下卵からの発育を調査。	2 日後の死亡率: 0%(補正) 6 日後の発育率: 無処理区と同等	
		1 樹 4 連制		[圃場散布]供試虫が発生しているミカンの樹に 1000 倍希釈液を散布した。42 日後まで供試虫数を調査。	42 日後の虫数: 7.8 頭/80 葉/樹 無処理区と同数	
8	キクヅキ コモリグモ	10 頭 反復なし		[虫体浸漬]1000,2000ppm 希釈液に供試虫を 10 秒間浸漬し、餌としてツマグロコバイを与えた。7 日後まで死亡を調査。	7 日後の死亡率: 0% (影響なし)	(1977年)
		10 頭 反復なし		[飼料浸漬] 2000ppm 希釈液にツマグロコバイを浸漬し、供試虫に餌として与えた。7 日後まで死亡を調査。		
9	クロ アブラバチ	48 マー 反復なし		[マミー浸漬]供試虫が寄生したモアカアブラムシのマミーを 1000 倍希釈液に浸漬し、8 日後まで羽化および死亡数を調査。	羽化および死亡率 にほとんど影響なし	(1981年)
10	ウンカタマゴ ヤドリバチ	-		[ポットに散布し、圃場に設置] ポット植えのイネに 250ppm 希釈液を散布し、ツマグロコバイに産卵させた。圃場に 5 日間置し、供試虫に寄生させ、羽化した虫数を調査した。	悪影響なし	(1979年)
11	寄生蜂の一種 (<i>Aphytis lingnanesis</i>)	50 頭 3 連制	[ドライフィルム法]500、1000、2000、4000 倍希釈液を試験管に満たした後、捨て風乾した。供試虫を入れ、餌として蜂蜜を与えた。9 日後まで生存虫を調査した。	2000、4000 倍で 無処理区と同等 500 倍、1000 倍の生 存率: 0%	(1981 年)	

2) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ および無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口 毒性試験 原体	日本ウズラ	雄:10 雌:10	強制経口投与 7日間観察	10000、15000 mg/kg	> 15000	投与直後に軽 度の自発運動 の低下	(1982年)
2	急性経口 毒性試験 原体	ニワトリ	雄:10 雌:10	強制経口投与 7日間観察	15000 mg/kg	> 15000	投与直後に軽 度の自発運動 の低下	(1982年)
参考 GLP	混餌投与 毒性試験 原体	マガモ	10	5日間混餌投 与、3日間の回 復期間	0, 20, 78,313, 1250 5000 ppm	LC ₅₀ :>5000 ppm NOEL: 5000 ppm	臨床症状、剖 検所見に異常 なし	(1995年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ミミズに対する影響

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ および無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
参考GLP	急性毒性試験原体	ミミズ	40	人工土壌に処理し、14日間暴露	0、100、178、316、562、1000 mg/kg	LC ₅₀ : >1000 mg/kg	試験終了時の体重は対照群と同等	(1996年)

*: GAB Biotechnologie GmbH & IFU Umweltanalytik GmbH

4) 周辺作物に対する影響

40%フアブル供試

作物名	品種	試験機関	報告年	散布濃度	散布液量	結果
イチゴ	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
かぼちゃ	ときわ地這胡瓜	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
キャベツ	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
キャベツ	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
サヤエンドウ	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
しゅんぎく	中葉春菊	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
ソバ	在来	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
トウモロコシ	ハニーハンダム	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
菜種	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
にんじん	新黒田五寸人参	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
ハクサイ	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
ふだんそう	(不明)	埼玉農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
ほうれんそう	黒葉ミスターランド	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし
ゆうがお	しもつけしろ	栃木農試	S58	10000ppm	3L/10a	薬害なし

5) 後作物に対する影響

剤型 使用量	供試作物		処理時 ステージ	方法	結果	試験実施機関 (報告年)
	前作	後作				
2.0 %粒剤 4.0kg/10a 4回湛水散布 + 2.0%粉剤 DL 4kg/10a 2回散布	移植水稻	だいこん	乳熟期 ~ 黄熟期	乳熟期~糊熟期に粒剤を4回湛水散布後、糊熟期~黄熟期に粉剤を2回散布した。 水稻を慣行収穫初期に刈取後、小麦および大根を播種し、慣行収穫初期に試料採取した。	影響なし	(H17)
		小麦				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 安全使用上の注意事項

1) 種類:ブプロフェジン水和剤

名称:アプロード水和剤

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

- (2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

- (3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

- (4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2) 種類:ブプロフェジン水和剤

名称:アプロードゾル

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

作業後は洗眼すること。

3) 種類:ブプロフェジン水和剤

名称:アプロードフロアブル

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗すること。

4) 種類:ブプロフェジン粉剤(1.5%)

名称:アプロード粉剤 DL

- (1) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。

作業後はうがいをすること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 種類:ブプロフェジン粒剤 (6%)

名称:ラクオー・アプロード

(1) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該当がない。

ただし、濡れた手で触らないこと。

(2) 水溶性フィルム本剤が破袋した場合は以下の点に注意すること。

本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

6) 種類:ブプロフェジン粒剤 (2%)

名称:アプロード粒剤

(1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗すること。

(2) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

7) 種類:アミトラズ・ブプロフェジン乳剤 (10%+10%)

名称:タイクーン乳剤

(1) 誤飲などのないよう注意すること。

(2) 原液は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(2) 原液は皮膚に対して刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

(5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

(6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) 種類: フェンピロキシメート・ブプロフェジン乳剤 (4%+20%)

名称: アプロードエースフロアブル

(1) 誤飲などのないよう注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

(3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(4) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。

作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

(5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

1984年の上市以来、製造時、使用時ともに事故例の報告はない。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

(1) 原体

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載 頁
1	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂:10 ♀:10	経口	♂ ♀ : 1412、1765、2206、 2758、3447	♂ :2198 ♀ :2355	(1981)	B- 12
			♂:10 ♀:10	皮下	♂ ♀ :2500、5000、10000	♂ ♀ :>10000		
			♂:10 ♀:10	腹腔内	♂ ♀ :2500、5000、10000	♂ ♀ :>10000		
68 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	♂ ♀ : 1000、1400、1960、 2744、3842	♂ :>3842 ♀ :>3842	(1996)	B- 14
			♂: 5 ♀: 5	経口	♂ ♀ : 2959、3846、5000、 6500、8450	♂ :3847 ♀ :2278		
2	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂:10 ♀:10	経口	♂ ♀ :2500、5000、10000	♂ ♀ :>10000	(1981)	B- 15
			♂:10 ♀:10	皮下	♂ ♀ :2500、5000、10000	♂ ♀ :>10000		
			♂:10 ♀:10	腹腔内	♂ ♀ :2500、5000、10000	♂ ♀ :>10000		
3	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂:10 ♀:10	経口	♂ :1021、1429、2000、2800 3920、5488 ♀ :1021、1429、2000、2800 3920	♂ :1635 ♀ :2015	(1982)	B- 17
4	急性毒性 (7日間観察)	ハムスター	♂:10	経口	♂ :7692、10000	♂ :>10000	(1979)	B- 18
5	急性毒性 (7日間観察)	ウサギ	♂:2	経口	♂ :5000	♂ :>5000	(1979)	B- 19
1	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂:10 ♀:10	経皮	♂ ♀ :1000、2000、5000	♂ ♀ :>5000	(1981)	B- 20
6	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂:10 ♀:10	吸入	♂ ♀ :3.57、4.57 mg/l	♂ ♀ :>4.57 mg/l	(1984)	B- 21

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
9	眼刺激性 (7日間観察)	モルモット	♂: 4	点眼	♂: 2 mg/眼	刺激性なし	(1979)	B-23
	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♂: 3	点眼	♂: 5 mg/眼	刺激性なし		
24 GLP	眼刺激性 (3日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 6	点眼	♂: 0.1 ml/眼	一過性の 軽度刺激性	(1986)	B-24
9	皮膚刺激性 (4日間観察)	モルモット	♂: 4	貼付	♂: 60、150 mg/2 cm ²	軽微な 刺激性	(1979)	B-25
	血管透過性 (24時間観察)	ラット	♂: 4	皮内	♂: 0.5、2.5 mg	影響なし		
25 GLP	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂: 6	貼付	♂: 0.5 g	刺激性なし	(1986)	B-27
26 GLP	皮膚感作性 (48時間観察) [Maximization法]	モルモット	♀: 10 陽性対照 ♀: 10	皮内 経皮	皮内: 5.0%濃度 経皮: 100%濃度	陰性	(1987)	B-28
69 GLP	皮膚感作性 (6日間観察) [局所リンパ節法]	マウス	♀: 5	塗布 静脈内	塗布: 6.25、12.5、25.0% 静脈内: ³ HTdR 20 μ Ci	陰性	(2005)	B-30
省略	急性神経毒性							B-32
省略	急性遅発性 神経毒性							B-33
27 GLP	90日間反復 経口投与毒性	ラット	♂: 10 ♀: 10	飼料 混入	♂ ♀: 0、40、200、1000、5000 ppm	♂: 3.4 (40ppm) ♀: 16.3 (200ppm)	(1986)	B-34
28 GLP	90日間反復 経口投与毒性	イヌ	♂: 4 ♀: 4	カプセル	♂ ♀: 0、2、10、50、300	♂ ♀: 10	(1986)	B-42
70 GLP	24日間反復 経皮投与毒性	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	♂ ♀: 0、100、300、1000	♂ ♀: 1000	(1995)	B-49
省略	90日間反復 吸入毒性							B-54
67 GLP	反復経口投与 神経毒性	ラット	♂: 10 ♀: 10	飼料 混入	♂ ♀: 0、50、500、5000 ppm	♂: 358.1 (5000ppm) ♀: 433.0 (5000ppm)	(2005)	B-55
省略	28日間反復投与 遅発性神経毒性							B-61

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No. (GLP)	試験の種類 (期間)	供試生物	一群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
11	慢性毒性/発がん性 (24ヶ月間)	ラット	♂: 55 ♀: 55	飼料混入	♂♀: 0, 5, 20, 200, 2000 ppm	♂: 0.90 (20ppm) ♀: 1.12 (20ppm) 発がん性なし	(1982)	B-62
71	慢性毒性/発がん性 (24ヶ月間) 肝臓、甲状腺の病理組織学的再検査	ラット	♂: 55 ♀: 55	飼料混入	♂♀: 0, 5, 20, 200, 2000 ppm	発がん性なし	(1995)	B-75
12 GLP	慢性毒性 (107週間)	イヌ	♂: 6 ♀: 6	カプセル	♂♀: 0, 2, 20, 200	♂♀: 2	(1982)	B-80
13 GLP	慢性毒性/発がん性 (24ヶ月間)	マウス	♂: 80 ♀: 80	飼料混入	♂♀: 0, 20, 200, 2000, 5000 ppm	♂: 1.82 (20ppm) ♀: 17.9 (200ppm) 発がん性なし	(1984)	B-90
14	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂: 30 ♀: 30	飼料混入	♂♀: 0, 10, 100, 1000 ppm	親、児動物ともに100ppm繁殖性に影響なし	(1982)	B-103
72 GLP	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂: 26 ♀: 26	飼料混入	♂♀: 0, 10, 100, 1000 ppm	親、児動物ともに100ppm繁殖性に影響なし	(1997)	B-111
15 GLP	催奇形性	ラット	♀: 22	経口	♀: 0, 50, 200, 800 妊娠6日から妊娠15日までの10日間投与	親、胎児ともに50 催奇形性なし	(1987)	B-121
16 GLP	催奇形性	ウサギ	♀: 17	経口	♀: 0, 10, 50, 250 妊娠6日から妊娠19日までの14日間投与	親: 50 胎児: 250 催奇形性なし	(1986)	B-126
17.	変異原性 (復帰変異)	細菌		<i>in vitro</i>	10, 50, 100, 500, 1000 5000 μg/プレート	陰性	(1980)	B-130
73 GLP	変異原性 (復帰変異)	細菌		<i>in vitro</i>	1.6, 8.0, 40, 200, 1000 5000 μg/プレート	陰性	(1988)	B-132
74 GLP	変異原性 (復帰変異)	マウスリンパ腫細胞		<i>in vitro</i>	S9-: 13.3, 17.8, 23.7, 31.6 および17.8, 23.7, 31.6, 42.2 μg/ml S9+: 31.6, 42.2, 56.3, 75.0, 100 および17.8, 23.7, 31.6, 42.2, 56.3, 75.0, 100 μg/ml	陰性	(1988)	B-136

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No. (GLP)	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
18 GLP	変異原性 (染色体異常)	ヒト リンパ球		<i>in vitro</i>	10、60、100 μg/ml	陰性	(1988)	B-139
75 GLP	変異原性 (染色体異常)	CHL/IU細胞		<i>in vitro</i>	10、60、100 μg/ml	陰性	(2006)	B-141
29	変異原性 (小核)	マウス	♂: 6~8 ♀: 6~8	経口	単回: 0、6400、8000、10000 反復: 10000	陰性	(1983)	B-143
76 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂: 5	経口	2回反復: 500、1000、2000	陽性	(2006)	B-147
17	変異原性 (DNA損傷)	細菌		<i>in vitro</i>	0、20、50、100、200、500、1000、2000、5000 μg/disk	陰性	(1980)	B-150
77 GLP	変異原性 (DNA修復)	ラット肝細胞		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ M	陰性	(1988)	B-152
21	生体の機能に及ぼす影響 (一般症状、睡眠時間、体温、呼吸・循環器、消化器、胃液分泌、腎機能)	マウス	♂: 5	経口	一般症状: 0、100、300、1000、3000	300	(1982)	B-155
			♂: 5	経口	睡眠時間 試験1: 0、300、1000	—		
					試験2①: 0、3、10、30、100、300	30		
					試験2②: 0、10、30、100、300、1000	100		
			♂: 5	経口	体温: 0、300、1000、3000	300		
		♂: 5	経口	炭末輸送 試験1: 0、600、1000	> 1000			
				試験2: 0、100、300、1000、3000	> 3000			
		ウサギ	♂: 3	静脈内	呼吸・循環器: 0、1、3、10、30	10		
		モルモット 摘出回腸			自動運動: 10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ g/ml	>10 ⁻⁴ g/ml		
					収縮薬の反応: 10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ g/ml	ヒスタミン: 影響なし アセチルコリン: 僅かに抑制 ニコチン: 僅かに抑制		
ラット	♂: 4~5	静脈内	胃液分泌: 0、3、10、30	影響なし				
ラット	♂: 5	経口	腎機能(尿量): 0、100、300、1000	300				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No. (GLP)	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
22	吸入毒性試験で 使用した担体の 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂: 10 ♀: 10	吸入	ホワイトカーボン ♂♀: 1.28 mg/ℓ	1.28 mg/ℓ	(1984)	B-159
23 GLP	十二指腸 潰瘍形成性 (5日間観察)					♂: 1036 ♀: 1751	(1985)	B-161
78	十二指腸 潰瘍形成性 (発現濃度の確認)					2000および2600mg/kg で十二指腸潰瘍が形成され2600mg/kgで顕著	(2008)	B-164
79	十二指腸 潰瘍形成性 (経時的観察)					ブプロフェジン投与に 起因するガストリン分泌亢進から始まる一連の酸度の高い胃液分泌亢進およびそれが十二指腸内に流入することによる十二指腸内液の増加とpH酸性化の変化により、十二指腸の潰瘍形成が誘起される	(2009)	B-167
80	甲状腺に 及ぼす影響					T ₃ 、T ₄ の低下、甲状腺重量の増加、過酸化酵素の上昇、PBIに影響なし、下垂体前葉の空胞化	(1989)	B-171
81	甲状腺肥大 大解明試験					甲状腺ホルモン低下は肝臓の代謝亢進が原因であり、甲状腺の重量増加および小胞上皮細胞の肥大はフィードバック機構によるTSHを介した甲状腺刺激によるものと考えられた	(2009)	B-176
101 GLP	周産期及び 出産後の 発育試験					親、児動物ともに 1000ppm以上	(1993)	B-181

網掛けは追加提出成績(食品安全委員会未評価)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 原体混在物および代謝物

資料 No. (GLP)	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
7	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (B)]	ラット	♂:10 ♀:10	経口	♂♀:5000	♂♀:>5000	(1982)	B-191
7	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (B)]	ラット	♂:10 ♀:10	経皮	♂♀:5000	♂♀:>5000	(1982)	B-192
82 GLP	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (F)]	ラット	♀:3	経口	♀:300, 2000	♀:>2000	(2008)	B-193
83 GLP	急性毒性 (14日間観察) [代謝物I (G)]	ラット	♀:3	経口	♀:300, 2000	♀:300~2000	(2008)	B-194
84 GLP	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (J)]	ラット	♀:3	経口	♀:300, 2000	♀:300~2000	(2008)	B-195
85 GLP	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (O)]	ラット	♀:3	経口	♀:300, 2000	♀:300~2000	(2008)	B-196
86 GLP	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (P)]	ラット	♀:3	経口	♀:300, 2000	♀:300~2000	(2004)	B-197
87 GLP	急性毒性 (14日間観察) [代謝物 (Q)]	ラット	♀:3	経口	♀:50, 300	♀:50~300	(2004)	B-198
8	急性毒性 (14日間観察) [原体混在物]	ラット	♂:10 ♀:10	経口	♂:115,150,195,254,330 ♀:89,115,150,195,254	♂:268 ♀:154	(1982)	B-199
88 GLP	28日間反復 経口投与毒性 [代謝物 (O)]	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂:2, 10, 100, 200/500 ♀:2, 10, 100, 200	♂:2 ♀:2	(2008)	B-200
89 GLP	28日間反復 経口投与毒性 [代謝物 (P)]	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂:4, 20, 100 ♀:4, 20, 100	♂:20 ♀:20	(2009)	B-210
90 GLP	28日間反復 経口投与毒性 [代謝物 (Q)]	ラット	♂:5 ♀:5	経口	♂:3, 15, 75 ♀:3, 15, 75	♂:75 ♀:75	(2008)	B-214

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No. (GLP)	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲 載 頁
19	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物 (B)〕	細菌		<i>in vitro</i>	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性	(1982)	B- 218
91 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物 (F)〕	細菌		<i>in vitro</i>	15.4, 46.3, 139, 417, 1250 μg/プレート	陰性	(2008)	B- 220
92 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物 (G)〕	細菌		<i>in vitro</i>	61.7, 185, 556, 1670 5000 μg/プレート	陰性	(2008)	B- 223
93 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物2,4- ジオン体(J)〕	細菌		<i>in vitro</i>	①5.14~1250 μg/プレート ②20.6~5000 μg/プレート	陰性	(2008)	B- 226
94 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物 (O)〕	細菌		<i>in vitro</i>	①1.29~313 μg/プレート ②5.14~1250 μg/プレート ③20.6~5000 μg/プレート	陰性	(2008)	B- 229
95 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物 (P)〕	細菌		<i>in vitro</i>	①15.4~1250 μg/プレート ②61.7~5000 μg/プレート	陰性	(2004)	B- 232
96 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔代謝物アロファ ネート体(Q)〕	細菌		<i>in vitro</i>	61.7, 185, 556, 1670 5000 μg/プレート	陰性	(2004)	B- 235
20	変異原性 (復帰変異) 〔原体混在物 〕	細菌		<i>in vitro</i>	5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 μg/プレート	陰性	(1982)	B- 238
97 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔原体混在物 〕	細菌		<i>in vitro</i>	61.7, 185, 556, 1670 5000 μg/プレート	陰性	(2007)	B- 240
98 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔原体混在物 〕	細菌		<i>in vitro</i>	①15.4~1250 μg/プレート ②61.7~5000 μg/プレート	陰性	(2007)	B- 243
99 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔原体混在物 〕	細菌		<i>in vitro</i>	①0.965~78.1 μg/プレート ②3.86~313 μg/プレート ③20.6~5000 μg/プレート	陰性	(2007)	B- 246
100 GLP	変異原性 (復帰変異) 〔原体混在物 〕	細菌		<i>in vitro</i>	①15.4~1250 μg/プレート ②61.7~5000 μg/プレート	陰性	(2007)	B- 249

(3) 製剤

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
30	急性毒性 25%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂: 10 ♀: 10	経口	5000	> 5000	(1984)	B-252
31 GLP	急性毒性 25%水和剤 (14日間観察)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	5000	> 5000	(1986)	B-253
32	急性毒性 25%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂: 10 ♀: 10	経皮	2000	> 2000	(1984)	B-254
省略	急性毒性 25%水和剤 吸入投与							B-255
33 GLP	眼刺激性 25%水和剤 (8日間観察)	ウサギ	♂: 6	点眼	0.1 g/眼	軽度刺激性	(1986)	B-256
34 GLP	眼刺激性 25%水和剤 (3日間観察) 洗眼効果の確認	ウサギ	♂: 3	点眼	0.1 g/眼	軽度刺激性 洗眼効果が 確認された	(1986)	B-257
35 GLP	皮膚刺激性 25%水和剤 (3日間観察)	ウサギ	♂: 6	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1986)	B-258
36 GLP	皮膚感作性 Maximization法 25%水和剤 (2日間観察)	モルモット	♀: 20 陽性対照 ♀: 10		感作: 皮内 1%、4% 経皮 100% 惹起: 経皮 100%	陽性	(1986)	B-259
37 GLP	急性毒性 40%ゾル (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	5000	> 5000	(1986)	B-262
38 GLP	急性毒性 40%ゾル (14日間観察)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	5000	> 5000	(1986)	B-263
39 GLP	急性毒性 40%ゾル (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	2000	> 2000	(1986)	B-264

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
省略	急性毒性 40%ゾル 吸入投与							B-265
40 GLP	眼刺激性 40%ゾル (21日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 6 洗眼群 ♂: 3	点眼	0.1 ml/眼	軽度刺激性	(1986)	B-266
41 GLP	皮膚刺激性 40%ゾル (3日間観察)	ウサギ	♂: 6	貼付	0.5 ml	軽度刺激性	(1986)	B-268
42 GLP	皮膚感作性 Maximization法 40%ゾル (2日間観察)	モルモット	♀: 10 陽性対照 ♀: 10	感作: 皮内 5.0% 経皮 100% 惹起: 経皮 100%		陰性	(1986)	B-269
43 GLP	急性毒性 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	0、5000	> 5000	(1986)	B-271
44 GLP	急性毒性 2%粒剤 (14日間観察)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	0、5000	> 5000	(1986)	B-272
45 GLP	急性毒性 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	0、2000	> 2000	(1986)	B-273
省略	急性毒性 2%粒剤 吸入投与							B-274
46 GLP	眼刺激性 2%粒剤 (9日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 6 洗眼群 ♂: 3	点眼	0.1 g/眼	軽度刺激性	(1986)	B-275
47 GLP	皮膚刺激性 2%粒剤 (3日間観察)	ウサギ	♂: 6	貼付	0.5 g	軽度刺激性	(1986)	B-277
48 GLP	皮膚感作性 Maximization法 2%粒剤 (2日間観察)	モルモット	♀: 20	感作: 皮内 10% 経皮 100% 惹起: 経皮 1.0%		陰性	(1986)	B-278

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
49 GLP	急性毒性 1.5%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	0、5000	> 5000	(1994)	B-280
50 GLP	急性毒性 1.5%粉剤 (14日間観察)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	0、5000	> 5000	(1994)	B-281
51 GLP	急性毒性 1.5%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	0、2000	> 2000	(1994)	B-282
省略	急性毒性 1.5%粉剤 吸入投与							B-283
52 GLP	眼刺激性 1.5%粉剤 (3日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀: 6 洗眼群 ♀: 3	点眼	0.1 g/眼	刺激性なし	(1994)	B-284
53 GLP	皮膚刺激性 1.5%粉剤 (3日間観察)	ウサギ	♀: 6	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1994)	B-285
54 GLP	皮膚感作性 Buehler法 1.5%粉剤 (2日間観察)	モルモット	♀: 20 陽性対照 ♀: 10		感作: 経皮 50% 惹起: 経皮 50%	陰性	(1994)	B-286
55 GLP	急性毒性 6%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	0、1250、2500、3500、5000	♂: 3415 ♀: 1987	(1994)	B-288
56 GLP	急性毒性 6%粒剤 (14日間観察)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	♂: 0、1250、1800、2500 5000 ♀: 0、1250、2500、5000 10000	♂: 2279 ♀: 2679	(1994)	B-289
57 GLP	急性毒性 6%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	0、2000	> 2000	(1994)	B-290
省略	急性毒性 6%粒剤 吸入投与							B-291

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 (期間)	供試生物	一群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	掲載頁
58 GLP	眼刺激性 6%粒剤 (8日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀: 6 洗眼群 ♀: 3	点眼	0.1 g/眼	非常に強い 刺激性 洗眼効果あり	(1995)	B- 292
59 GLP	皮膚刺激性 6%粒剤 (3日間観察)	ウサギ	♀: 6	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1995)	B- 294
60 GLP	皮膚感作性 Beuhler法 6%粒剤 (2日間観察)	モルモット	♀: 20 陽性対照 ♀: 10	感作: 経皮 50% 惹起: 経皮 50%		陰性	(1995)	B- 295
61 GLP	急性毒性 20%フロアブル (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経口	0、5000	> 5000	(1997)	B- 297
62 GLP	急性毒性 20%フロアブル (14日間観察)	マウス	♂: 5 ♀: 5	経口	0、5000	> 5000	(1997)	B- 298
63 GLP	急性毒性 20%フロアブル (14日間観察)	ラット	♂: 5 ♀: 5	経皮	0、2000	> 2000	(1997)	B- 299
省略	急性毒性 20%フロアブル 吸入投与							B- 300
64 GLP	眼刺激性 20%フロアブル (3日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂: 6	点眼	0.1 ml/眼	軽微刺激性	(1997)	B- 301
65 GLP	皮膚刺激性 20%フロアブル (3日間観察)	ウサギ	♀: 6	貼付	0.5 g	非常に弱い 刺激性	(1997)	B- 302
66 GLP	皮膚感作性 Beuhler法 20%フロアブル (2日間観察)	モルモット	♂: 20 陽性対照 ♂: 10	感作: 経皮 100% 惹起: 経皮 100%		陰性	(1997)	B- 303

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口、皮下ならびに腹腔内投与毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体の純度:

試験動物 : Fischer 系ラット(開始時 10 週齢)、1 群雌雄各 10 匹

開始時体重(平均値) ; 経口 雄 256g、雌 162g 皮下 雄 265g、雌 161g

腹腔内 雄 256g、雌 155g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 経口、皮下および腹腔内投与とともに検体をオリーブ油に懸濁して投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。投与 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時における全生存動物の全身の組織/器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

動物種	ラット(Fischer系)	
投与方法	経口	皮下
投与量(mg/kg)	♂: 1,412、1,765、2,206、2,758、3,447 ♀: 1,412、1,765、2,206、2,758、3,447	♂: 2,500、5,000、10,000 ♀: 2,500、5,000、10,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 2,198 (1,847~2,616) ♀: 2,355 (2,082~2,664)	♂: >10,000 ♀: >10,000
死亡開始時間 および終了時間	♂: 1日後に開始、3日後に終了 ♀: 3日後に開始、4日後に終了	死亡例なし
症状発現および 消失時期	♂: 1日後に発現、4日後に消失 ♀: 6時間後に発現、5日後に消失	中毒症状は観察されなかった

動物種	ラット(Fischer系)
投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	♂: 2,500、5,000、10,000 ♀: 2,500、5,000、10,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >10,000 ♀: >10,000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	中毒症状は観察されなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

中毒症状としては、経口投与では雌雄に関係なく全用量群に自発運動の低下および流涙が観察され、2,206 および 2,758mg/kg 群において軟便の排泄が少数例に観察された。皮下および腹腔内投与では中毒症状および死亡は観察されなかった。各投与経路における毒性を比べると、経口投与において最も強く現われた。

経口投与における死亡動物の剖検では、十二指腸潰瘍(穿孔性潰瘍を含む)が観察された。生存動物の剖検では、経口投与において十二指腸(穿孔部位)と肝の癒着、腹腔内投与では肝および脾の腫大、肺の点状出血斑が観察された。腹腔内および皮下投与では投与薬液の残留が観察された。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 68)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット(投与時 6 週齢)、1 群雌雄各 5 匹

投与時体重: 実験 I 雄 154.14~165.54 g、雌 121.43~132.31 g

実験 II 雄 147.76~161.41 g、雌 109.25~131.28 g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をコーンオイルに懸濁して単回経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時における全生存動物について全身の組織/器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

	実験 I	実験 II
動物種	ラット(SD系)	ラット(SD系)
投与方法	経口	経口
投与量(mg/kg) 投与容量	1,000、1,400、1,960、2,744、3,842 10 mL/kg	2,959、3,846、5,000、6,500、8,450 20 mL/kg
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: >3,842 ♀: >3,842	♂: 3,847 (222~66,590) ♀: 2,278 (686~7,567)
死亡開始時間 および終了時間	♂: 3,842 mg/kg 1例のみ3日後死亡 ♀: 死亡例なし	♂: 2日後に開始、3日後に完了 ♀: 2日後に開始、5日後に完了
症状発現および 消失時期	♂: 3時間に発現、5日後に消失 ♀: 3時間に発現、9日後に消失	♂: 1時間に発現、14日後に消失 ♀: 1時間に発現、14日後まで持続

実験 I : 中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の減少、眼または鼻の分泌物、肛門性器周囲の被毛汚染、振戦、流涙および軟便が観察された。死亡動物の剖検では検体投与による影響と考えられる所見は観察されず、生存動物の剖検でも、特記すべき変化は認められなかった。

実験 II : 中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の高頻度の減少および消失、異常歩行、流涙、うずくまり姿勢、被毛の汚れ、下痢および軟便が観察された。雌では、腹臥位または横臥位、尿失禁、眼または鼻の分泌物、眼球の変色、粗毛、削瘦および低体温も観察された。被毛の汚れは観察期間終了時まで持続した。死亡動物の剖検では、多くの雌雄動物で十二指腸および胃に潰瘍が見られ、いくらかの例では、胃および小腸に出血が観察された。十二指腸の潰瘍は試験終了時のいくらか生存動物にも認められた。剖検時、胃、十二指腸、空腸および回腸で観察された潰瘍または出血は、顕微鏡検査でも確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) マウスにおける急性経口、皮下ならびに腹腔内投与毒性試験

(資料 No. 2)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体の純度:

供試動物 : ICR 系マウス(開始時 10 週齢)、1 群雌雄各 10 匹

開始時体重(平均値); 経口 雄 34.8g、雌 27.9g 皮下 雄 39.0g、雌 29.5g

腹腔内 雄 37.0g、雌 29.8g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 経口、皮下および腹腔内投与ともに検体をオリーブ油に懸濁して投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。投与 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定

した。試験終了時における全生存動物の適用部位を含む全身の組織、/ 器官を肉眼的に観察した。

試験結果:

動物種	マウス(ICR系)	マウス(ICR系)
投与方法	経口	皮下
投与量(mg/kg)	♂: 2,500、5,000、10,000 ♀: 2,500、5,000、10,000	♂: 2,500、5,000、10,000 ♀: 2,500、5,000、10,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >10,000 ♀: >10,000	♂: >10,000 ♀: >10,000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時期	♂: 1時間後に発現、3日後に消失 ♀: 1時間後に発現、4日後に消失	中毒症状は観察されなかった

動物種	マウス(ICR系)
投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	♂: 2,500、5,000、10,000 ♀: 2,500、5,000、10,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >10,000 ♀: >10,000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	中毒症状は観察されなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

中毒症状としては、経口投与において雌雄とも全用量群において自発運動の低下が、また、最高用量群では軟便の排泄が観察された。皮下および腹腔内投与では中毒症状は観察されなかった。いずれの投与経路においても、投与限界量の最高用量群でも死亡例はなかった。

生存動物の剖検では、経口投与において雄の 1 例に十二指腸潰瘍が観察され、腹腔内投与においては雌雄に肝の腫大が観察された。皮下投与においては肉眼的異常は観察されなかった。

4) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 3)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット(開始時 6 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
開始時体重; 雄 160~180g、雌 120~150g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をオリーブ油に懸濁して単回経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時における全生存動物について全身の組織/器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

動物種	ラット(SD系)
投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	♂: 1,021, 1,429, 2,000, 2,800, 3,920, 5,488 ♀: 1,021, 1,429, 2,000, 2,800, 3,920
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 1,635 (1,003~2,171) ♀: 2,015 (1,769~2,299)
死亡開始時間 および終了時間	♂: 1日後に開始、3日後に終了 ♀: 1日後に開始、5日後に終了
症状発現および 消失時期	♂: 3時間に発現、3日後に消失 ♀: 3時間に発現、5日後に消失

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動の低下、流涎(一部血液混入)、流涙(一部血液混入)、尿失禁(一部血液混入)、下痢およびそれによる被毛汚染が観察された。死亡動物の剖検では雌雄ともに十二指腸潰瘍が観察され、中には重度の穿孔性潰瘍も観察された。生存動物の剖検では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ハムスターにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 4)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

試験動物 : ゴールデンハムスター(開始時 6 週齢)、1 群雄 10 匹、開始時体重: 60~70g

試験期間 : 7 日間観察

試験方法 : 検体をオリーブ油に懸濁して単回経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 7 日間観察した。

試験結果 :

動物種	ゴールデンハムスター
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂: 7,692 10,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >10,000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	中毒症状は観察されなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

6) ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 5)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

試験動物 : 日本在来種白色ウサギ、1 群雄 2 匹、開始時体重: 3kg

試験期間 : 7 日間観察

試験方法 : 検体をオリーブ油に懸濁して単回経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 7 日間観察した。

試験結果 :

動物種	日本在来種白色ウサギ
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂: 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >5,000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	中毒症状は観察されなかった

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) ラットにおける急性経皮投与毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体の純度:

試験動物 : Fischer 系ラット(開始時 10 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
開始時体重(平均値) ; 雄 228g、雌 157g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 塗布部位を蒸留水で濡らしたろ紙とともに検体を 24 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。投与 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時における全生存動物の適用部位を含む全身の組織/器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

動物種	ラット(Fischer系)
投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	♂: 1,000、2,000、5,000 ♀: 1,000、2,000、5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >5,000 ♀: >5,000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時期	中毒症状は観察されなかった

中毒症状および死亡は観察されなかった。また、肉眼的病理所見にも異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.6)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体の純度:

試験動物 : Fischer 系ラット(開始時 8 週齢)、1 群 雌雄各 10 匹
体重:雄 192~226g 雌 133~147g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体の凝集を防ぐ目的で、担体としてホワイトカーボン(含水ケイ酸 $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)を 10%の割合で混合してダストを発生させ、4 時間全身暴露させた。なお、4.57mg/lはダスト発生可能な最高濃度であった。

暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度	19.19 mg/l	26.48 mg/l
実際濃度(平均)*	3.57 mg/l	4.57 mg/l
実測ホワイトカーボン濃度(平均)*	0.72 mg/l	0.60 mg/l
空気力学的質量中位径(平均)	6.5 μm	7.5 μm
チャンパー容積	380 l	
チャンパー内気量(平均)	240 l /min	
チャンパー内温度	24.3~25.6°C	24.0~25.5°C
チャンパー内湿度	43%	46%
暴露条件	ダスト、4時間、全身暴露	

* 暴露中、定期的にチャンパー内空気をサンプリングし、検体濃度はガスクロマトグラフィー、ホワイトカーボン濃度は重量法によってそれぞれ測定した。

試験項目 : 中毒症状および生死は、暴露期間中、曝露終了後約 2 時間およびその後 14 日間にわたって毎日観察した。体重は、暴露開始直前およびその後 1 週間ごとに測定した。観察期間中に死亡した動物はできるだけ速やかに、また、生存動物は観察期間終了後、二酸化炭素により殺処分して全例剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果 : 死亡例は、高暴露群の雌で 1 例みられたのみであった。雌雄ともに暴露直後から 1 日後にかけて鼻部やその周囲に血様赤色物の付着が認められたが、3 日後までに回復した。これは、担体として用いたホワイトカーボンにおいても観察された変化であり(資料 No.22 参照)、鼻部に付着したダストを前肢で払い除けようとした際に生じた擦過傷によるものであろうと考えられた。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/l)	3.57、4.57
LC ₅₀ (mg/l)	♂、♀ : >4.57
死亡開始時間 および終了時間	♂ : 死亡例なし ♀ : 2 日後
症状発現および 消失時間	♂ : 暴露直後~3 日後 ♀ : 暴露直後~2 日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/l)	♂ : <3.57 ♀ : <3.57
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/l)	♂ : 4.57 ♀ : 3.57

剖検の結果、低暴露群の雄および高暴露群の雌の各 1 例で、肺に散在性の暗赤色斑が認められた。死亡例については、共食いのため剖検できなかった。

結 論 : 本剤のラットに対する急性吸入毒性は、雌雄ともに LC₅₀ 値が >4.57 mg/l であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1) モルモットおよびウサギの眼刺激性試験

(資料 No.9)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

試験動物 : ハートレー系モルモット (体重 350~400g)、1 群雄 4 匹

日本白色種ウサギ (体重約 3kg)、1 群雄 3 匹

試験方法 : 検体をモルモットおよびウサギの結膜嚢に、それぞれ 2 mg/眼および 5 mg/眼を適用した。

観 察 : 適用 1、4、24、48、72 および 168 時間後に眼瞼、結膜、角膜を観察した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

モルモットおよびウサギとも適用 1 および 4 時間後に流涙および軽度の結膜の充血が認められた。これは検体を結膜嚢に直接適用したことによる物理的な影響と考えられた。

動物種	用量 (mg/眼)	観察項目	平均スコア(適用後時間)					
			1	4	24	48	72	168
モルモット	2	眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
		結膜充血	1	1.25	0	0	0	0
		角膜混濁	0	0	0	0	0	0
ウサギ	5	眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
		結膜充血	1	1	0	0	0	0
		角膜混濁	0	0	0	0	0	0

結 論 : 以上の結果から、検体のウサギおよびモルモットの眼に対する刺激性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.24)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ (体重約 2 kg)、1 群雄 6 匹

試験方法 : 検体の 0.1 ml をウサギの右眼下結膜嚢に適用した。適用約 24 時間後に洗眼した。左眼を対照とした。

観 察 : 適用 1、24、48 および 72 時間後に眼瞼、結膜、角膜を観察した。反応はドレイズ法により観察した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目			最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
				1	24	48	72
非洗 眼群 (6 匹)	結膜	発赤	4	1.00	0	0.17	0
		浮腫	4	1.17	0	0	0
		分泌物*	—	6	0	0	0
	虹 彩		2	0.33	0	0	0
	角膜	混濁	3	0.67	0	0	0
		斑点	3	0	0	0	0
	合 計		110	8.00	0	0.33	0

* 観察された動物数を記載

結 論 : 以上の結果から、検体のウサギおよびモルモットの眼に対する刺激性は軽度で一過性であると判断される。

3) モルモットを用いた皮膚刺激性試験およびラットを用いた血管透過性試験

(資料 No.9)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

試験動物 : ハートレー系モルモット (体重 350~400g)、1 群雄 4 匹

SD 系雄性ラット 開始時 7 週齢 (体重 220~235g)、1 群 4 匹

(1) 皮膚刺激性試験

試験方法 : 検体を 20 および 50%になるよう親水軟膏に混入し、その 0.3g(それぞれ 60mg および 150mg)を適用した。モルモットの刈毛した背部皮膚(約 2cm²)に検体を適用し、24 時間閉塞貼付した。

観 察 : パッチ除去後、適用部位を水で洗浄し、1、24、48、72 および 96 時間後に適用部位の変化(紅斑、浮腫、痂皮)の有無を観察した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

20%群の 24 時間後および 50%群の 1 および 24 時間後に軽微な紅斑が散在性に認められたが、浮腫および痂皮は認められなかった。適用濃度、紅斑の程度および発現頻度を考慮すると、検体の皮膚刺激性は非常に軽度である。

検体濃度 (%)	平均スコア(パッチ除去後時間)				
	1	24	48	72	96
20	0	0.25	0	0	0
50	0.25	0.25	0	0	0

(2) 血管透過性試験

試験方法 : 検体を 1 および 5%の濃度でオリーブ油に懸濁し、その 0.05 ml(それぞれ 0.5 および 2.5mg)を適用した。腹部被毛を刈毛したラットを背位固定し、腹部皮膚の皮内にそれぞれ 0.05 ml を適用し、その直後にエバンスブルーを静注した。

陽性対照として 1%酢酸を同用量適用した。

観 察 : 色素静注後、0.5、1、3、6 および 24 時間後に検体投与部位における色素の沈着の程度を観察した。

色素沈着のスコアを以下に示す。

色素沈着の程度	スコア
沈着なし	0
軽度	2
中等度	4
重度	6
極重度	8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果 : 結果を下表に示す。

色素沈着はまったくみられず、検体投与による血管透過性の亢進は認められなかった。

一方、陽性対照の酢酸では強く亢進された。

	濃度 (%)	平均スコア(適用後時間)				
		0.5	1	3	6	24
検体	1	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0
酢酸	1	4.50	4.75	5.50	5.25	4.25

結論 : 以上の結果から、検体のモルモットに対する皮膚刺激性は非常に軽度であり、ラットの血管透過性に対する影響は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.25)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(開始時 8 週齢以上)、1 群雄 6 匹

受領時体重: 約 2.0 kg

試験方法 : ガーゼに塗布した検体の 0.5 g を 0.5 ml の生理食塩水で湿らせて刈毛したウサギの背部皮膚に 4 時間閉塞貼付した。適用後、皮膚を微温水で清拭し、過剰の検体を除去した。

観察期間 : 適用 0.5、24、48 および 72 時間後に適用部位の皮膚反応をドレイズ法により観察した。

試験結果 : 結果を下表に示す。

観察項目	最高 評点	平均スコア(適用後時間)			
		0.5	24	48	72
紅斑	4	0.17	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.17	0	0	0

0.5 時間の観察で 1 匹に非常に軽微な(かろうじて触知しうる程度の)浮腫を伴う/伴わない紅斑が認められたが、24 時間の観察では消失した。

結論 : 以上の結果から、検体のウサギの皮膚に対する刺激性は陰性であると判断される。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.26)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度 :

供試動物 : Hartley 系雌モルモット、開始時 5~6 週齢、体重: 288~376g、
検体処理群 10 匹、検体非処理群 6 匹、陽性対照処理群 10 匹
陽性対照非処理群 6 匹

観察期間 : 惹起後 48 時間

試験方法 : Maximization 法

投与量設定根拠 :

感 作 : 肩甲骨部を刈毛し、検体の 5%PG 液および乳化 FCA 懸濁液を皮内注射した。その 1 週後、検体を生理食塩水で加湿してパッチに塗布し 48 時間皮膚に閉塞貼付した。一方、陽性対照群にはジニトロクロロベンゼン(DNCB)の 0.1%PG 液および乳化 FCA 溶液を皮内注射し、その 1 週間後に DNCB の 0.1% エタノール液をパッチに塗布し 48 時間閉塞貼付した。なお、検体および陽性対照の非処理群の感作時には、PG の皮内注射および PG 液またはエタノールの閉塞貼付を行った。また、すべての動物に対し閉塞貼付前日に 10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンを塗布した。

惹 起 : 最終感作の 2 週間後に、刈毛した側腹部に検体をパッチに塗布し 24 時間皮膚に閉塞貼付した。陽性対照群には DNCB の 0.1% エタノール液を同様に 24 時間閉塞貼付した。

再惹起 : 上記の惹起後の皮膚反応が不明確であったため、1 週間後に、検体処理群 10 匹の刈毛した側腹部(上記惹起時に適用した部位の反対側)の皮膚に検体を塗布したパッチを 24 時間閉塞貼付した。再惹起時の検体処理の対照として感作および惹起において検体を処理していない新たな 6 匹に検体を同様に 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。再惹起後も同様に観察した。

皮膚反応なし	0
非常に軽度な紅斑(かろうじて識別できる)。通常、非散在性	±
軽度な紅斑(明らかに識別可能)。通常、びまん性	1
中等度紅斑	2
重度紅斑。浮腫、壊死または痂皮を伴う場合も伴わない場合もある	3

結 果 : 惹起および再惹起後の各観察時間において、皮膚変化が認められた動物数を次頁表に示す。

惹起時の結果

群			供試動物数	感作反応動物数																
				24 時間後					48 時間後											
感作 ¹⁾	惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点													
		0		±	1	2	3	E ²⁾	N ³⁾	0	±	1	2	3	E ²⁾	N ³⁾				
検体	5%検体 100%検体	100%検体	10	8	2	0	0	0	0	0	0	0	6	4	0	0	0	0	0	0
	溶媒	100%検体	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0
陽性 対照	0.1%DNCB 0.1%DNCB	0.1%DNCB	10	0	0	0	8	2	10	2	0	0	0	8	2	7	2	0	0	
	溶媒	0.1%DNCB	6	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	

1): 上段は皮内感作、下段は経皮感作、2): 浮腫、3): 壊死

再惹起時の結果

群			供試動物数	感作反応動物数															
				24 時間後					48 時間後										
感作 ¹⁾	再惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点												
		0		±	1	2	3	E ²⁾	N ³⁾	0	±	1	2	3	E ²⁾	N ³⁾			
検体	5%検体 100%検体	100%検体	10	7	3	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	0
	溶媒	100%検体	6	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0

1): 上段は皮内感作、下段は経皮感作、2): 浮腫、3): 壊死

検体処理群において、±の評点が 10 匹中 5 匹に観察されたが、検体非処理群では皮膚反応はいずれの動物にも観察されなかった。すなわち、評点 1 以上の明確な皮膚反応を示す動物がなく、動物の 50% が評点 ± であったことから、明確に皮膚感作性の有無を判定するため再惹起を実施した。その結果、評点 ± は 10 匹中 3 匹でしか観察されず、1 回目の惹起より皮膚反応は弱かった。一方、陽性対照処理群においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、検体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) マウスを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.69)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:2005 年

検体の純度:

供試動物: CBA/JN Crj 系マウス、8 週齢、体重 22.41 g(20.41~24.04 g)、1 群雌 5 匹

観察期間: 6 日間観察

試験方法: [局所リンパ節試験法]

局所適用: 検体をジメチルホルムアミドに溶解し、6.25、12.5 および 25.0%とした溶液 50 μ l (片耳 25 μ l)を、耳介外側皮膚に 3 日間連日局所適用した。
一方、溶媒対照群にはジメチルホルムアミド、陽性対照群には α -ヘキシルシナムアルデヒドの 25.0%アセトン/オリーブ油(4:1)溶液を同様に局所適用した。

投与量設定根拠:

3 H-メチルチミジン(3 HTdR)の投与および 3 HTdR 取り込みの測定: 初回局所適用 5 日後に 3 HTdR 20 μ Ci を含むリン酸緩衝生理食塩水 250 μ l を尾静脈から注射した。5 時間後に動物を屠殺し、耳介領域リンパ節を摘出し、群ごとにプールした。リンパ節細胞の細胞浮遊液を調製し、 3 HTdR 取り込みを測定した。

評価項目: 各検体処置群のリンパ節細胞の 3 HTdR 取り込みを溶媒対照群のそれで除して刺激指数を算出した。

判定基準: 1 用量以上で刺激指数に 3 倍以上の増加が誘発され、用量相関性がみられる場合に、結果は陽性と判断される。

結果: 結果を表に示した。

検体処置群における 3 HTdR 取り込みは溶媒対照群と同等であった。検体処置群の刺激指数は基準値の 3.0 より小さく、用量相関性は認められなかった。

一方、陽性対照群に認められた 3 HTdR 取り込みは、溶媒対照群と比較して明らかに増加し、刺激指数は 3.0 以上であった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

³HTdR 取り込みおよび刺激指数

薬物	投与量 (%)	³ HTdR 取り込み (dpm/動物)	刺激指数
溶媒対照 (ジメチルホルムアミド)	-	154	-
検体	6.25	77	0.5
	12.5	239	1.6
	25.0	114	0.7
陽性対照 (α -ヘキシルシナムアルデヒド)	25.0	3436	22.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4)急性神経毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(5)急性遅発性神経毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による90日反復経口投与毒性試験 (資料 No.27)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986年

検体の純度 :
試験動物 : Jcl:SD系ラット、開始時5週齢、体重; 雄 171~200g、雌 132~160g、
1群雌雄各10匹
試験期間 : 13週間
方法 : 検体を0、40、200、1000または5000ppmの濃度で粉末飼料に混入し固型飼料に
成型したのち、13週間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は投与開
始2ヶ月前に1回調製した。

【投与量設定根拠】

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの群においても死亡はなかった。1000ppm群雌において10週目以降軟便あ
るいは粥状便のみられた個体がやや多く、40ppm群雌においても少数例の個体に
軟便が認められたが、200および5000ppm群では軟便の認められた個体はほとんど
観察されなかった。その他の一般状態に変化はなかった。

体重 : 投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

次表に平均累積体重増加量を示す。5000ppm群では雌雄とも投与期間を通じて体
重の増加が抑制された。また、1000ppm群の雌の体重は、投与期間を通じてわずか
に对照群より低値であった。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

<13週間の平均累積体重増加量>

投与量(ppm)	0	40	200	1000	5000
雄 増加量(g)	206.6 (100)	205.2 (99)	196.9 (95)	196.3 (95)	179.1 ↓ (87)
雌 増加量(g)	103.6 (100)	100.3 (97)	97.3 (94)	91.6 (88)	76.6 ↓ (74)

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Studentのt検定またはCochran-Cox法による検定)

()内の数値は对照群を100とした時の相対値

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を毎週測定した。また、食餌効率も算定した。

雌雄の 1000ppm 以上の群において摂餌量の低値がみられた。また、わずかながら 200ppm 群の雄においても低値がみられた。これらの低値は検体投与に関連する変化と考えられた。一方、食餌効率については対照群と各投与群で同程度であった。

検体摂取量 ; 摂餌量、体重および飼料中検体濃度より検体摂取量を算出した。
投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

性別	雄				雌			
	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	3.4	13.0	68.6	316.2	4.1	16.3	81.8	362.2

原報から申請者が算定した。

摂水量および尿量；投与 13 週目に全動物を対象に測定した。各動物を代謝ケージに入れ、2 日間連続で摂水量および尿量を測定した。

5000ppm 群の雌雄において、摂水量および尿量が多い個体が散見された。

血液学的検査 ; 投与 90 日目に全動物を対象として尾部先端を切断して採取した血液を用い、以下の項目について測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比

また、投与期間終了翌日の剖検時に全動物を対象として腹大動脈より採取した血液を用いて、プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。

次頁に統計学的有意差の認められた項目を示した。

5000ppm 群において、ヘマトクリット値の低値が雌雄で見られ、同群の雄においてヘモグロビン濃度および赤血球数の低値がみられた。また、同群の雌雄において APTT の高値がみられた。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

雌の投与群にみられた赤血球数の高値、MCV および MCH の低値は、用量に依存した変化の増強がみられなかった。また、5000ppm 群雌において白血球数の低値がみられたが、白血球百分率は対照群と同等であった。それ以外にも統計学的に有意な変化がみられたが、用量に相関した変化ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査結果

性別	雄				雌				
	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000	
投与量(ppm)									
赤血球数				94↓	105↑	104↑	106↑		
ヘモグロビン濃度				95↓					
ヘマトクリット値				96↓				98↓	
MCV					96↓	94↓	95↓	94↓	
MCH					96↓	95↓	96↓	95↓	
血小板数						93↓			
PT	89↓	86↓							
APTT				121↑				117↑	
白血球数	93	106	102	96	93	76↓	90	68↓	
白血球百分比*	M(比率)	#	#	#	#	#	#	#	
	L(比率)	100	99	101	103	104	101	105	104
	N(比率)	100	113	93	100	93	87	80↓	87
	M(絶対値)	86	98	93	73↓	68	78	85	57↓
	L(絶対値)	93	105	104	99	98	79↓	95	70↓
	N(絶対値)	96	115	96	93	86	68↓	70↓	59↓
	E(絶対値)	108	114	122	84	74	62↓	64	62

↑ ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 (Student の t 検定または Cochran-Cox 法による検定)

*: M; 単球、L; リンパ球、N; 好中球、E; 好酸球。データは比率(%)と絶対値で集計。

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

#: 単球の比率は対照群を 100 とした時の相対値として示すことは適切でないと考えられたので、以下に原報から群別平均値を記載する。

単位:%	対照群	40ppm 群	200ppm 群	1000ppm 群	5000ppm 群
雄	7	6	6	6	5a
雌	6	5	6	6	5

a: p<0.05 (Student の t 検定または Cochran-Cox 法による検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血清または血漿を用い、以下の項目について測定を行った。

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、コリンエステラーゼ(ChE)、アルカリホスファターゼ(ALP)、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ(γ -GPT)、総ビリルビン、グルコース、トリグリセライド、総コレステロール、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、蛋白分画

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
	40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
投与量(ppm)								
GOT				74 ↓				
ChE		88 ↓						76 ↓
グルコース		91 ↓	91 ↓	76 ↓				74 ↓
トリグリセライド				50 ↓				81 ↓
総コレステロール				125 ↑				164 ↑
リン脂質				122 ↑				140 ↑
尿素窒素				120 ↑				118 ↑
カリウム			107 ↑					
カルシウム				105 ↑				104 ↑
無機リン				108 ↑				
総蛋白				115 ↑				122 ↑
A/G比								86 ↓
蛋白分画*	Alb (比率)							95 ↓
	A1-G (比率)						110 ↑	127 ↑
	B-G (比率)				108 ↑			
	G-G (比率)				74 ↓			
	Alb (絶対値)				113 ↑			115 ↑
	A1-G (絶対値)				117 ↑		117 ↑	154 ↑
	A2-G (絶対値)				103			138 ↑
	A3-G (絶対値)							122 ↑
	B-G (絶対値)				122 ↑		109 ↑	117 ↑
	G-G (絶対値)	102	117 ↑		84 ↓			

↑ ↓: $p < 0.05$, ↑ ↓: $p < 0.01$ (Student t 検定または Cochran-Cox 法による検定)

*: Alb; アルブミン、A1-G; α 1-グロブリン、A2-G; α 2-グロブリン、A3-G; α 3-グロブリン、B-G; β -グロブリン、G-G; γ -グロブリン。データは比率%と絶対値で集計。

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

グルコースの低値が雌雄とも 5000ppm 群でみられ、雄では 1000 および 200ppm 群でも軽度ながら低値がみられた。トリグリセライドの低値が雌雄の 5000ppm 群でみられた。総コレステロールおよびリン脂質の高値が雄の 5000ppm 群においてみられた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

尿素窒素の高値が 5000ppm 群の雌雄でみられたが、雄の個別値は対照群の個別値のほぼ変動範囲内であり、雌の個別値はその範囲をわずかに越える程度であった。5000ppm 群において、カルシウムの高値が雌雄で、無機リンの高値が雄でみられた。また、同群において雌雄とも総蛋白の高値がみられ、蛋白分画成分の絶対量としてアルブミン(雌雄)、 α 1-グロブリン(雌雄)、 α 2-グロブリン(雌)、 α 3-グロブリン(雌)、 β -グロブリン(雌雄)の高値がみられた。一方、 γ -グロブリンの低値が雄でみられた。

尿検査 ; 上記の摂水量および尿量の測定時に採取した尿を用いて以下の項目を測定した。

色調、潜血、ケトン体、糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重、沈渣
次表に尿沈渣中の上皮細胞の鏡検結果を示す。

尿沈渣中の上皮細胞の鏡検結果

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	40	200	1000	5000	0	40	200	1000	5000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
扁平 上皮細胞	T	10	10	10	8	10	9	10	8	5	7
	1+	0	0	0	0	0	1	0	0	5	1
円形 上皮細胞	T	3	1	3	3	0	2	1	1	1	1
	1+	1	2	0	4	3	1	0	0	0	0
	2+	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
紡錘状 上皮細胞	T	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

T: 痕跡量、(統計処理は実施せず)

尿沈渣中の円形上皮細胞の増加(2+および 3+)が 1000ppm 群の雄1例および 5000ppm 群のほとんどの雄でみられた。しかし、摂水量および尿量が多い個体と円形上皮細胞の増加がみられた個体はかならずしも一致しなかった。また、後述の病理組織学的検査において腎臓に異常はなかったことから、円形上皮細胞の増加が腎臓に起因する変化とは考えられなかった。なお、同様の変化は雌では観察されなかった。その他の項目に異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査 : 投与 12 週に対照群および 5000ppm 群の全生存動物を対象に散瞳剤を点眼後、以下の検査を実施した。

角膜、虹彩および結膜の肉眼的観察、眼底
検体投与に関連する異常は観察されなかった。

臓器重量 : 投与期間終了後全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、前立腺、精のう腺、卵巣、子宮
次表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		40	200	1000	5000	40	200	1000	5000
最終体重					90↓				88↓
脳	対体重比				108↑				111↑
心臓	絶対重量				86↓				92↓
	対体重比	93↓							
肺	絶対重量				90↓				89↓
顎下腺	絶対重量					108↑			
	対体重比							113↑	113↓
肝臓	絶対重量		87↓		132↑				135↑
	対体重比	91↓	91↓		146↑			112↑	154↑
腎臓	絶対重量	91↓	89↓		90↓				
	対体重比	92↓	92↓						
脾臓	絶対重量				77↓				75↓
	対体重比				83↓				85↓
胸腺	絶対重量								82↓
甲状腺	絶対重量				205↑				238↑
	対体重比			123↑	226↑				265↑
副腎	絶対重量					84↓	85↓		87↓
	対体重比					85↓			
子宮	絶対重量	-	-	-	-				69↓

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑↓ : $p < 0.01$ (Student の t 検定または Cochran-Cox 法による検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

肝臓および甲状腺の重量および体重比の高値が雌雄の 5000ppm 群でみられた。これら臓器重量の高値は 1000ppm 群においても雄の甲状腺および雌の肝臓の体重比でみられた。また、5000ppm 群において脾臓の重量および体重比の低値がみられた。これらの変化は検体投与に関連すると判断された。その他、5000ppm 群において

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

種々の変化がみられたが、いずれも低体重に関連する変化と考えられた。

肉眼的病理検査：全ての動物について剖検を行った。

5000ppm 群の雄において肝臓腫大および雌雄において甲状腺腫大がみられた。また、5000ppm 群雌の肝臓に黄色線条巣、5000 および 1000ppm 群の雌雄に肝臓の暗褐色がみられた。甲状腺の腫大は 1000ppm 群の雄でも観察された。その他、5000ppm 群雄において盲腸が大きく、腎臓の暗褐色調がみられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量を測定した臓器に加えて以下の臓器および組織について病理標本を作製し、検鏡した。

ハーダー腺、舌、リンパ節(顎下、腸間膜)、気管、気管支、上皮小体、大動脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、脾臓、膀胱、乳腺(雌のみ)、膈、胸骨、大腿骨、大腿骨骨髓、皮膚、大腿筋、坐骨神経、脊髄(頸部)、眼球、肉眼的病変部

主要な組織変化を次頁に示す。

肝小葉中心帯および中間帯の肝細胞肥大が 5000ppm 群の雌雄全例においてみられた。これらのなかには肝細胞の核および核小体の肥大を伴っている例もあった。1000ppm 群の雄の少数例においても肝細胞肥大がみられ、同群の雌の少数例でも肝細胞の核および核小体の肥大が観察された。また、5000ppm および 200ppm 群の雄各1例で肝細胞質内に硝子様小体がみられた。肝小葉辺縁部の脂肪滴の減少が 5000ppm 群の雄でみられ、程度も軽度であった。同群の雌に肝細胞の巣状壊死がみられたが、小葉の肝細胞肥大領域との関連性はなかった。甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の増加および増生が 1000ppm 以上の群の雌雄においてみられた。下垂体前葉の好塩基性細胞の増加ないし空胞化が雄の 1000ppm 以上の群でみられた。

上記の肝臓、甲状腺、下垂体前葉の変化は検体投与に関連すると考えられた。

以上、5000ppm 群では血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、病理組織学的検査で種々の影響がみられた。1000ppm 群では、雄で血糖の低下および肝細胞肥大、雌雄で甲状腺濾胞上皮の丈の増加および増生、下垂体前葉の好塩基性細胞の増加がみられた。200ppm 群雄では、摂餌量および血糖の低値がみられた。したがって、本試験における無毒性量(NOEL)は雄が 40ppm(3.4mg/kg/日)、雌が 200ppm(16.3mg/kg/日)であると判断した。

〔申請者註〕 報告書では無毒性量を雌雄ともに 40ppm としているが、申請者は上記のように判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査の結果

性別	グレード ¹⁾	雄					雌				
		0	40	200	1000	5000	0	40	200	1000	5000
投与量(ppm)		0	40	200	1000	5000	0	40	200	1000	5000
肝臓の検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓:	±		1	1	3	5	7	5	8	6	4
小葉辺縁部の肝細胞の脂肪滴	+	6	4	8	6	2			1		
	++	4	5	1		1					
肝臓:	±	8	5	2	1	4			1	1	
小葉中間帯の肝細胞の脂肪滴	+					2					
肝臓:	±	4	5	4	2	3					
小葉中心部の肝細胞の脂肪滴	+					3					
肝臓:	±		1			1					3
肝細胞の巣状壊死	+										2
肝臓:	±				2						
小葉中心部および中間帯の肝細胞肥大	+					9					1
	++					1					9
肝臓:	±					9				2	6
肝細胞の核の肥大	+					1					2
肝臓:	±					7				1	3
肝細胞の核小体の肥大	+										4
肝臓:	±			1							
肝細胞中の硝子様小体	+					1					
下垂体の検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
下垂体前葉:	±				1	5					
好塩基性細胞の空胞化	+					1					
下垂体前葉:	±				5	2					
好塩基性細胞の比率の増加	+				2	5					
甲状腺の検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
甲状腺:	±				6					8	
ろ胞上皮細胞の	+				4	7				1	3
丈の増加または増生	++					3					7

1) ±:軽度、+:中程度、++:重度 (統計解析は非実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) イヌを用いたカプセル投与による 90 日反復経口投与毒性試験 (資料 No.28)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度 :
試験動物 : ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 19~21 週齢
開始時体重: 雄 8.2~10.4kg、雌 8.0~10.2kg
試験期間 : 13 週間
方 法 : 検体をゼラチンカプセルに封入し、0、2、10、50 または 300mg/kg/日の用量で 13 週間にわたって 1 日 1 回、連日給餌終了後に経口投与した。

【投与量設定根拠】

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられなかった。

300mg/kg/日群では、鎮静、軽度な歩行失調および軽度な腹部膨満が認められた。

鎮静は 50mg/kg/日群の雄 1 例においてもみられた。

なお、軽度な歩行失調は、300mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 3 例において投与第 1 週の間みられた。投与約 1 時間後から全体的に認められ、第 1 週の初期段階では投与 5 時間後まで明白であった。

体 重 : 投与期間中全ての動物の体重を毎週 1 回測定した。

300mg/kg/日群の雌雄では全体的に体重増加が抑制され、対照群と比較して有意であった。50mg/kg/日以下の投与群では、投与の影響はみられなかった。

摂 餌 量 : 全ての動物の摂餌量を毎日測定し、各週毎の平均値を算出した。

300mg/kg/日群の数匹の雌雄で、投与期間を通じて摂餌量の低下が認められた。その他の投与群の摂餌量に投与の影響は認められなかった。

摂 水 量 : 全ての動物の摂水量を投与前に 2 回、投与後第 4、8 および 13 週に各々 3 日間測定した。投与の第 1 週の期間は、それぞれのイヌの摂水量を毎日測定した。

300mg/kg/日群の雌 1 匹で体重の減少および摂餌量の低下と関連した摂水量の減少がみられた。

外部検査 : 全ての動物について投与開始前、投与後 4、8 および 12 週に以下の項目について詳細な外部検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

歯および歯茎、粘膜および皮膚、耳(外耳道)、表在リンパ節、腹部(触診を含む)、外部生殖器および乳腺、胸部(心臓および肺の聴診を含む)、歩行および姿勢(四肢の触診を含む)、一般行動および外観に投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 全ての動物について投与開始前および投与後 12 週に検眼鏡による眼科学的検査を実施した。

投与の影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前および投与開始 6 および 12 週後に全動物を対象として頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、プロトロンビン時間(PT)

統計学的有意差が認められた項目を下表に示した。

項目	検査 時期 (週)	用量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		2	10	50	300	2	10	50	300
赤血球数	0							↑110	
	6							↑111	
ヘモグロビン濃度	0							↑113	
	6						↑109	↑113	
	12					↑112			
ヘマトクリット値	0							↑111	
	6						↑110	↑114	
	12					↑111			
MCV	0			↑104					
	6					↑104			
	12				↑103				
MCH	0				↑105				
	6					↑109			
	12								↑109
MCHC	0			↑100		↑106			
	12								↑103
血小板数	12				↑129				
PT	6								↑111
	12								↑109

↑: p<0.05, ↑: p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

300mg/kg/日群の雌で投与 6 および 12 週間後に PT が有意に延長した。

その他にも統計学的有意差が認められたが、それらの変化は軽微であり、用量相関性がなく、性別あるいは検査時期について一貫性がなかったため、投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時期に採取された血液から得られた血漿を用い、以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、蛋白画分 (アルブミン、グロブリン α 1、 α 2、 β および γ)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (IP)

統計学的有意差が認められた項目を次頁表に示した。

50mg/kg/日群の雄および 300mg/kg/日群の雌雄でアルカリホスファターゼ活性が上昇した。アラニンアミノトランスフェラーゼ活性は、300mg/kg/日投与群の 5 例 (雄 3 例、雌 2 例) において対照群よりわずかな増加を示した。10mg/kg/日投与群雌でも本酵素活性が増加したが、50mg/kg/日投与群で増加がみられなかったため、投与によるものとは考えられなかった。

その他にも統計学的に有意な差が認められたが、これらの変化は軽微であり、用量に相関した変化がなく、性別あるいは検査時期について一貫性がなかったため、投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査結果

項目	検査 時期 (週)	用量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		2	10	50	300	2	10	50	300
ALP	6			↑149	↑305				↑303
	12			↑190	↑431				↑493
ALT	12				↑173		↑152		↑160
AST	0				↓81				
	12				↓71				
尿素窒素	6	↓81		↓78	↓75				
クレアチニン	12			↓82	↓82				↓80
総ビリルビン	12						↓50		↓50
総蛋白	0	↑104							
アルブミン	0	↑110	↑110						
	12		↑113						↓86
グロブリンα1	12					↓60		↓60	↓60
グロブリンα2	0	↑133		↑133					
グロブリンβ	6							↑125	
	12						↑127		
A/G	0		↑114						
	6						↑129		
	12		↑131					↓81	↓81
Na	6					↓98	↓99		
	12				↑101				
K	0	↓92		↓92					
	6						↓91		↓91
	12								↑110
Cl	0	↓96							
	6	↓98			↓98	↓94	↓93		
	12			↓98			↓97		
Ca	6	↓84							
	12								↓95

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 (Student の t検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿検査 ; 投与開始前、6 および 12 週に全動物から尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血、沈渣

統計学的検定を実施した尿量、pH、比重の結果において、有意差が認められた項目を下表に示した。

項目	検査時期 (週)	用量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		2	10	50	300	2	10	50	300
pH	0			↑116					
比重	0	↑101				↓99			
	6								↓99

↑: $p < 0.01$, ↑↓: $p < 0.05$ (Student の t -検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

pH および比重に統計学的有意差が認められたが、これらの変化は軽微であり、用量相関性がなく、性別あるいは検査時期について一貫性がなかったため、投与による影響とは考えられなかった。

また、統計学的検定を実施していない項目においても投与の影響は認められなかった。

臓器重量 ; 試験終了時に全ての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、前立腺、精巣、子宮(子宮頸を含む)、卵巣

統計学的有意差が認められた臓器を次頁の表に示した。

50 あるいは 300mg/kg/日群の肝臓の絶対重量および対体重比が有意に増加した。

300mg/kg/日群における雌雄の腎臓の対体重比が有意に増加し、絶対重量が雄で有意に増加した。50 および 300mg/kg/日群雄における甲状腺の絶対重量および対体重比が有意に増加し、雌では 300mg/kg/日群の対体重比が有意に高かった。

その他にも統計学的有意差が認められたが、これらの変化は軽微であり、用量相関性がなく、投与に起因する変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

臓器重量の結果表

臓器		用量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		2	10	50	300	2	10	50	300
体重					↓90				↓87
下垂体	絶対重量					↓83	↓77		↓83
	対体重比					↓84	↓79		
肺	絶対重量				↓88				
肝臓	絶対重量			↑130	↑150			↑119	↑140
	対体重比			↑139	↑168			↑119	↑161
腎臓	絶対重量				↑112				
	対体重比				↑124				↑123
甲状腺	絶対重量			↑158	↑190				
	対体重比			↑167	↑209				↑137
前立腺	絶対重量		↑158			/			
	対体重比		↑175						
精巣	対体重比		↑125						
子宮	絶対重量	/							
	対体重比								↓57

↑↓: $p < 0.01$, ↑↓: $p < 0.05$ (Student の t -検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

肉眼的病理検査； 全ての動物について剖検を行った。

剖検において認められた所見は自然発生性の変化に相当し、投与に関連すると判断される病変は認められなかった。

病理組織学的検査； 全ての動物について、以下の臓器および組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、大腿骨、胸骨(骨髄を含む)、リンパ節(頸部、腸間膜、気管支)、心臓(心室、心房)、大動脈(胸部)、唾液腺、食道、胃(幽門、底部)、肝臓、肺、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、気管支、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、子宮頸、眼(視神経を含む)、骨格筋、皮膚、舌、乳腺(尾側部、頭側部)、肉眼的異常部位

検体投与によると考えられる変化は肝臓に限定された。次頁に肝臓病変を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器	所見	用量 (mg/kg/日)									
		雄					雌				
		0	2	10	50	300	0	2	10	50	300
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	肝細胞質の均質化	0	0	0	3	4	0	0	0	3	4
	肝細胞質内の好酸化体	0	0	0	0	4	0	0	0	1	4

表中の数値は病変の認められた動物数

300mg/kg/日群の全動物および50mg/kg/日群の雌雄各3例において肝細胞質の均質化が認められた。また、300mg/kg/日群の全動物および50mg/kg/日群の雌1例において肝細胞の細胞質内に好酸性物質がみられ、投与の影響と考えられた。2 および10mg/kg/日群では投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上のように、本試験において 300mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低下を伴う体重減少がみられた。同群では、肝臓に対する影響およびそれに関連した血液学的・血液生化学的検査値の変化ならびに病理学的所見が明確にみられ、50mg/kg/日群の雌雄においても同様の影響が確認された。したがって、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに10mg/kg/日であると判断された。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

1) ラットを用いた 24 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 70)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 1995 年

検体純度:

供試動物: CD 系ラット、主群: 1 群雌雄各 5 匹、2 週間回復群: 対照群および最高用量群 1 群雌雄各 5 匹、開始時週齢: 雄 8 週齢、雌 9 週齢、開始時体重: 雄 266~322g、雌 203~232g

投与期間: 24 日間

投与方法: 投与約 24 時間前に動物の背部を剪毛した。投与開始後は少なくとも週 1 回剪毛した。検体を 2%アラビアゴム水溶液に懸濁し、体表面積の約 10%の剪毛した皮膚に 0、100、300 または 1000 mg/kg を 2 ml/kg 体重/日で毎日 6 時間、24 日間反復して閉塞貼付した。投与液は用時調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日 2 回観察した。各投与の前に試験部位の皮膚を観察した。

検体投与期間および回復期間を通じて死亡動物はなく、検体投与に関連のある症状も認められなかった。

体重変化: 投与開始前、投与開始日および投与第 3、7、10、14、17、21 および 23 日にすべての動物の体重を測定した。回復動物は回復相第 3、7、10 および 14 日にも測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量および飼料効率: 投与および回復期間を通じ、各週当たりの各ケージの摂餌量を記録し、これから動物当たりの週平均摂餌量を計算した。回復動物については第 22~24 日の 3 日間の摂餌量を測定した。飼料効率も算出した。

検体投与群雄の摂餌量では対照群との差は認められなかった。検体投与群雌では投与および回復期間ともに対照群と比べわずかに低値であったが、用量相関性はなく、偶発的なもので検体投与による影響とは考えられない。

飼料効率は、検体投与群と対照群との間に若干の変動が認められたが、用量相関性はなく、検体投与による影響とは考えられない。

血液学検査: 主群動物の後眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。投与 20 日後に採取した血液に凝固がしばしばみられ、データの評価は困難であったため、24 日後に再度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

採取した。

ヘマトクリット値(PCV)、ヘモグロビン濃度(Hb)、赤血球数(RBC)、総白血球数(WBC)、白血球分画[好中球(N)、リンパ球(L)、好酸球(E)、好塩基球(B)、単球(M)および大型非染色球(LU)]、血小板数、プロトロンビン時間(PT)(投与 20 日後のみ)、血液塗抹[異常形態、異常細胞型]、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)、平均赤血球容積(MCV)

投与 24 日後の血液試料における対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg/日)						
ヘマトクリット値					87 ↓	
ヘモグロビン濃度					89 ↓	
赤血球数					89 ↓	108 ↑
大型非染色球			50 ↓			

Student t-検定 ↓ ↑ : p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率を表したものの。

対照群と比較して、300 および/または 1000mg/kg/日群雌雄動物に総白血球数の軽微な低値、1000mg/kg/日群雄にリンパ球数の軽微な低値および 1000mg/kg/日群雌に好中球数の軽微な低値が認められたが、用量に相関した明らかな変化はなく、個体別値はほぼ正常範囲内であった。また、1000mg/kg/日群雄で大型非染色球が統計学的に有意に低下したが偶発的なもので毒性学的に有意ではないと考えられた。

血液生化学検査; 投与 20 日後に全主群動物から採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(AP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)、グルコース、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素、総たん白質、アルブミン、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、無機リン(P)、カルシウム(Ca)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg/日)						
ALT			73 ↓			
Ca		96 ↓				
Na						101 ↑
Cl				103 ↑		101 ↑
P				83 ↓		

Student t-検定 ↓ ↑ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率を表したものの。

対照群と比較して、1000 mg/kg/日投与群雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の軽微な低値がみられた。対照群値(平均値:48)が比較的高値であり、1000 mg/kg/日群雄(平均値:35)の個体別値が正常範囲内(正常範囲 21~86)であったことから、この差は投与に関連したものとは考えられない。

統計学的に有意であった他の群間差は、用量に相関した変化が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

尿検査: 投与 17 日後に全主群動物から採取した絶食、絶飲下の約 16 時間尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、たん白質、グルコース、ケトン体、潜血、沈渣[上皮細胞(E)、多核白血球(P)、赤血球(R)、結晶(C)、精子および前駆細胞(S)、その他の異常(A)]

外観および組成に検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量: 試験終了時の全主群および回復群動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣、甲状腺(上皮小体を含む)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

主群

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量(mg/kg/日)						
甲状腺	重量			131 ↑		
	対体重比			134 ↑		
腎臓	重量					109 ↑
	対体重比					108 ↑

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

回復群

性別		雄
投与量(mg/kg/日)		1000
精巣	重量	119 ↑
	対体重比	120 ↑

Dunnett 検定 ↓ ↑ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率を表したものの。

主群では、1000 mg/kg/日群雌は腎臓の絶対重量および対体重比のわずかな高値を示した。雄で影響がみられず、雌で病理学的変化がみられないことから、偶発的なものと考えられた。14 日間回復期間後の腎重量に群間差はなかった。

回復群では、1000 mg/kg/日群雄で精巣の絶対重量および対体重比が有意に高値を示したが、偶発的なものと考えられた。

他の臓器重量の群間差は正常な生物学的変動と考えられた。

肉眼的病理検査：試験終了時の全主群および回復群動物について剖検を行った。

主群において、300 mg/kg/日投与群 2 例および 1000 mg/kg/日群 1 例の試験部位に痂皮が認められた。

他に検体投与に関連のある変化は、主群および回復群に認められなかった。

病理組織学的検査：試験終了時の主群動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

腎臓、肝臓、精巣、甲状腺、皮膚(投与部位)、肉眼的異常部位

認められた主要な病理組織学的所見を表に示す。

主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	所見								
皮膚 (投与部位)	過角化	2	1	0	4	0	0	0	0
	棘細胞離開	2	1	1	4	0	0	1	0
	基底上皮細胞空胞変性	2	4	4	4	1	2	1	2
肝	炎症性細胞の浸潤を伴う限局性壊死	1	1	1	1	1	0	1	3

Fisher の正確確率検定

明らかに検体投与に関連すると考えられる病理所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験部位の皮膚所見はすべての群で明らかな変化はみられなかったが、投与群雄に基底上皮細胞空胞変性の発生頻度および程度のわずかな高値、1000 mg/kg/日群雄に過角化および棘細胞離開の発生頻度および程度のわずかな高値が認められた。

1000 mg/kg/日群雌1例で、投与部位の軽度炎症反応を示す組織像がみられたが、炎症の程度は低かったので、毒性学的有意性はほとんどないと考えられた。

また、1000mg/kg/日群雌では、炎症性細胞の浸潤を伴う限局性壊死が3例に観察されたが統計的に有意ではなかった。

以上の結果から、検体を24日間皮膚に閉塞貼付した場合、適用皮膚に投与に関連した変化はみられず、全身症状にも影響はなかった。1000 mg/kg/日群の試験部位にわずかな病理組織学的変化が認められたが、これらは有意な毒性学的反応を示すものではないと考えられた。したがって、無毒性量 (NOAEL) は、1000 mg/kg/日であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.67)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年: 2005 年

検体純度:

供試動物: Crl: CD @ (SD) IGS BR 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 43~47 日齢、
体重: 雄 208~287g 雌 158~210g

投与期間: 13 週間

投与方法: 検体を粉末状にし、0、50、500 および 5000ppm の濃度で基礎飼料に混合し、13 週間にわたって随時摂食させた。対照群には基礎飼料のみを同様に摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率: 生死および一般状態の変化を毎日 2 回観察した。

投与期間中に検体投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重変化: 全動物の体重を投与開始前、投与開始日(0 週)、投与期間中は週に 1 回の頻度で測定し、

剖検直前にも測定した。また、0-1 週、1-13 週および 0-13 週の体重増加量も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた平均体重増加量を次表に示す。

性別	雄			雌		
	50	500	5000	50	500	5000
投与量(ppm)	50	500	5000	50	500	5000
0-1 週	102	96	↓44	129	135	88
1-13 週	101	88	↓83	103	99	↓69
0-13 週	101	89	↓77	107	105	↓72

注) Williams の検定、↓: $p < 0.05$ 、∩: $p < 0.01$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す

体重増加量は、5000ppm 群の 0-1 週において対照群と比較して雄では 56%、雌では 12% 低下し、雄で統計的に有意差が認められた。同群の体重増加量は、その後も低下したままで 1-13 週および 0-13 週の体重増加量は雌雄とも統計的に有意であった。

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量を投与開始前、投与期間中は毎週 1 回測定した。食餌効率は体重増加量とケージ毎に消費した飼料の総重量から計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた平均摂餌量を下表に示す。

性別	雄			雌		
	50	500	5000	50	500	5000
0-1 週	99	99	↓80	103	103	95
2-13 週	102	98	↓91	103	103	96
1-13 週	102	98	↓90	103	103	96

注) Williams の検定、↓: $p < 0.05$ 、↓: $p < 0.01$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す

投与期間中の摂餌量は、5000ppm 群の雄で全期間を通して有意に低下し、対照群との差異は第 1 週目が最も顕著であった。他の投与群における摂餌量は、それぞれの対照群と同程度であった。

食餌効率において、統計的に有意差は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

1 日あたり平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.5	35.3	358.1
	雌	4.4	42.8	433.0

詳細な状態の観察：全動物について、投与開始前および投与開始後第 2、4、8 および 13 週に以下の項目を検査した。

- 1) ホームケージでの観察
 - 姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、異常発声
 - 2) ハンドリング中の観察
 - ケージからの取り出し易さ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛の状態、異常発声、ハンドリングに対する反応性
 - 3) アリーナでの観察
 - 覚醒、歩行、身づくろい、活動性、立ち上がり回数、眼瞼閉鎖、姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、排便、排尿について、アリーナに動物を配置してから 3 分間観察した。
- 1) ホームケージでの観察では、投与に関連した変化は認められなかった。
 - 2) ハンドリング中の観察において、投与に関連した明確な所見はみられなかった。13 週目に、5000ppm 群の雌雄および 50ppm 群の雌に眼球突出が認められたが、その発生頻度は低く、また、同様の所見は、眼科学的検査あるいは通常の一般状態観察において認められなかったため、この所見は偶発的な変化であり、投与に関連しないものと判断された。
 - 3) アリーナでの観察中に得られたデータの評価では、いくつかの項目で群間差がみられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

たが、投与に起因した傾向はみられなかった。

雄では対照群を含め振戦がみられた。雌でも投与群で振戦が認められたが、投与に関連した傾向がみられなかったため、偶発的な変化と判断された。

雄では対照群を含め眼瞼閉鎖が認められたが、眼科学的検査あるいは通常の毎週の一般状態観察において認められなかったため、偶発的な変化と判断された。

雌において曲尾が対照群を含め認められたが、この所見の発生率は低く、投与に関連性のある傾向がみられなかったため、偶発的な変化と判断された。

上述の状態変化を下表にまとめた。

検査項目		検査週	等級	投与群 (ppm)								
				雄				雌				
				0	50	500	5000	0	50	500	5000	
ハンドリング	眼球突出	13	1	0	0	0	1	0	1	0	2	
アリーナ	振戦	2	1	0	0	0	1	0	0	2	1	
			2	0	0	0	1	0	0	0	0	
		4	1	3	1	3	2	0	0	0	0	
			2	0	0	0	0	0	0	0	1	
		8	1	2	2	2	3	0	0	2	1	
			2	3	0	1	1	0	0	0	0	
		13	1	4	2	2	4	0	1	0	1	
			2	0	0	1	1	0	0	0	0	
		眼瞼閉鎖	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0
				2	0	0	1	1	0	0	0	1
			4	2	1	0	0	2	0	0	0	0
				8	1	1	0	1	1	0	0	0
	2		1		0	2	3	0	0	0	1	
	13		1	1	0	1	1	0	0	0	1	
		2	1	1	2	3	0	0	0	0		
	曲尾	8	-	0	0	0	0	1	0	0	2	
		13	-	0	0	0	0	0	2	1	3	

機能検査: 接近反応、接触反応、聴覚性驚愕反応、尾部圧迫(疼痛)反応、正向反射、体温、着地開脚幅、体重、握力、瞳孔反射を検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検査項目	検査週	投与群 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
後肢握力	投与前						↓ 86
体温	2		↓ 98	↓ 99			
	4						↓ 99
体重	2			↓ 89			
	4			↓ 86			
	8			↓ 85			
	13			↓ 87			↓ 93
着地開脚幅	8						↓ 72
	13						↓ 77

注) Williams の検定、↓: $p < 0.05$ 、⇓: $p < 0.01$ 。t-検定、↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

機能検査中の体重において、5000ppm 群の雌雄および統計的有意差はないが 500ppm 群の雄に群平均体重の低下が認められ、体重測定結果における経時的な変化と相関した。

5000ppm 群の雌において、第 8 および 13 週の着地開脚幅の統計的に有意な低下が認められたが、同群の雌 3 例が投与前の検査から一貫して着地開脚幅の測定値が低かったことが一因と考えられた。また、雄では同様の変化がみられなかったことから、雌において認められた着地開脚幅の統計的に有意な変化は、検体投与によるものではないと考えられた。

500 あるいは 5000ppm 群雄の第 2 週および 5000ppm 群雌の第 4 週の体温が対照群に比べて軽度であったが統計的に有意に低下したが、それ以外の観察時期ではこれらの群に体温低下がみられなかったため、この所見は偶発的な変化であり、毒性学的意義はないものと判断された。

尾部圧迫反応において弱い反応(等級 2)の発生率の増加が 500 あるいは 5000ppm 群の雄の第 2 および 4 週ならびに 5000ppm 群の雄の第 13 週に認められた。しかし、雄の投与群間の変動が大きく、観察時期を通して一貫性がなかったことから、この所見は偶発的な変化であると判断された。雌の発生率は投与群と対照群の間で概ね同等であった。変化を次表にまとめた。

検査項目	検査週	等級	投与群 (ppm)							
			雄				雌			
			0	50	500	5000	0	50	500	5000
尾部圧迫反応	2	2	1	1	4	4	3	2	4	0
	4	2	0	1	3	1	2	1	3	3
	13	2	1	4	1	4	3	1	3	2

自発運動量: 全動物について、投与開始前および投与開始後第 2、4、8 および 13 週に自発運動量を測定した。動物を個体別にポリカーボネート製の透明ケージに移し、上下各 5 本の赤外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

線ビームを装備した自発運動量モニタリングシステムを用いてそれぞれの赤外線ビームを遮断した回数を6分間隔で10回(合計1時間)測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた自発運動量を下表に示す。

検査項目	検査週	測定時間	投与群 (ppm)					
			雄			雌		
			50	500	5000	50	500	5000
ハイビーム 遮断回数	投与前	24分					↓ 54	
		48分					↑ 361	
	2	36分		↓ 45	↓ 65			
	8	60分			↓ 2			
	13	18分			↓ 59			
ロービーム 遮断回数	投与前	18分	↓ 68		↓ 70			
		24分	↓ 62					
		30分	↓ 48	↓ 59		↑ 185		
		36分		↓ 55				
	8	60分			↓ 19			
	13	18分			↓ 52			

注) Williams の検定、↓: p<0.05、∩: p<0.01。t-検定、↑ ↓: p<0.05

Shirley の検定、↓: p<0.05、∩: p<0.01

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

自発運動量の測定において、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

各測定時間における遮断回数では統計的に有意な変化もみられたが散発的であった。

5000ppm 群雄の8週時で全測定時間(合計1時間)でのハイビームおよびロービームの遮断回数の合計は、対照群と比較して統計的に有意な低値であったが、2 および 13 週時では一時的な変動に留まったため偶発的なものであり、毒性学的意義はないものと判断された。

眼科学的検査: 投与開始前の全動物および13週目の対照群および高用量群の全動物の眼を双眼倒像検眼鏡を用いて副眼器、結膜、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体および眼底を検査した。検体投与に関連する眼の異常は認められなかった。

脳重量および解剖学的検査: 13週間の投与期間終了後の全動物について、脳重量を測定した。また、解剖学的検査として摘出した脳を第一頸髄神経上部から横断し、嗅葉を取り除き、大脳半球の吻側部分と小脳の最尾側部との間の長さおよび大脳半球の最も広い部分の幅を測定した。脳の解剖学的検査および脳重量において、投与群および対照群との間に投与に関連した差異は認められなかった。

肉眼的病理検査: 13週間の投与期間終了後の全動物について剖検を行った。

肉眼的病理検査において、投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査: 13週間の投与期間終了後の全動物についてバルビツール酸系麻酔薬を腹腔

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

内投与した後にグルタルアルデヒド：パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した。対照群および高用量群の雌雄各 5 匹について、下記の組織について病理標本を作成し、神経病理組織学的検査を行った。坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋し、約 2 μ m の厚さに薄切し、トルイジンブルー染色した。その他の組織についてはパラフィン包埋し、約 4~5 μ m の厚さで薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

脳：前脳から 3 切片、中脳から 1 切片、小脳および橋から 1 切片、延髄から 1 切片

脊髄：頸 (C3-C6) および腰 (L1-L4) 膨大の縦断および横断切片

後根神経節：頸部の 1 レベルおよび腰部の 1 レベルから各 1 切片

後根線維：頸部の 1 レベル (C3-C6) および腰部の 1 レベル (L1-L4) から各縦断 1 切片

前根線維：頸部の 1 レベル (C3-C6) および腰部の 1 レベル (L1-L4) から各縦断 1 切片

眼 (網膜) : 左右から 1 縦断切片

視神経：左右から 1 縦断切片

骨格筋 (腓腹筋) : 1 横断切片

坐骨神経：坐骨切痕および大腿部中央の縦断および横断切片

脛骨神経：膝関節および腓腹筋分枝部の縦断および横断切片

神経病理組織学的検査において認められた全所見を以下にまとめた。

検査組織	所見	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		0	50	500	5000	0	50	500	5000
検査動物数		5	0	0	5	5	0	0	5
坐骨神経：坐骨切痕	線維変性	3	-	-	0	1	-	-	1
坐骨神経：大腿部中央	線維変性	1	-	-	0	0	-	-	1
脛骨神経：膝関節	線維変性	1	-	-	0	0	-	-	0
前根線維：腰部	線維変性	1	-	-	0	0	-	-	0
	炎症細胞	0	-	-	2	0	-	-	0
脊髄：頸部	線維変性	1	-	-	0	0	-	-	1
脊髄：腰部	線維変性	0	-	-	0	1	-	-	1
脳	松果体嚢胞	0	-	-	0	1	-	-	0
眼：網膜	ロゼット／ひだ形成	0	-	-	0	0	-	-	1

神経病理組織学的検査において認められたいづれの変化も偶発的と考えられ、投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、500ppm 群雄および 5000ppm 群雌雄における体重増加量の低下および 5000ppm 群雄の摂餌量の低下が認められた。これら変化の程度から、5000ppm が最大耐量であったと判断された。また、本剤は、ラットに対して神経毒性を誘発しなかった。したがって、本剤の神経毒性に関する無影響量 (NOEL) は雌雄とも 5000ppm (雄：358.1mg/kg/日、雌：433.0mg/kg/日) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験省略